



Réactions des arylzinciques avec les dérivés d'alcynes catalysées par le cobalt

Martin Corpet

► To cite this version:

Martin Corpet. Réactions des arylzinciques avec les dérivés d'alcynes catalysées par le cobalt. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2013. Français. NNT : . pastel-00961703

HAL Id: pastel-00961703

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00961703>

Submitted on 20 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse de doctorat de l'Ecole Polytechnique
Spécialité Chimie



Présentée par

Martin Corpet

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Ecole Polytechnique

Réactions des arylzinciques avec les dérivés d'alcyne catalysées par le cobalt

Soutenue le 29 novembre 2013

Jury :

Isabelle GILLAIZEAU	Professeur, Université d'Orléans	Rapporteur
Virginie VIDAL	Directrice de recherche, ENSCP-ParisTech	Rapporteur
Paul KNOCHÉL	Professeur, Ludwig-Maximilians-Universität	Examineur
Ilan MAREK	Professeur, Technion-Israel Institute of Technology	Examineur
Corinne GOSMINI	Directrice de Recherche, Ecole Polytechnique	Directrice de Thèse

En tout premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Corinne Gosmini. La confiance dont elle a fait preuve à mon égard, notamment dans les moments difficiles, ainsi que ses nombreux conseils et idées, et son excitation fort communicative pour les recherches effectuées au laboratoire, sont les principaux ingrédients qui ont permis à cette thèse d'aboutir.

Je remercie également respectueusement les membres de mon jury, et tout particulièrement les rapporteurs, qui ont pris le temps, malgré leurs nombreuses obligations, de lire ma prose : le Pr. Isabelle Gillaizeau et le Dr. Virginie Vidal. Un très grand merci aux Professeurs Ilan Marek et Paul Knochel, qui sont venus de contrées lointaines pour m'écouter présenter mes travaux.

Je remercie d'autant plus le Pr. Knochel de m'avoir accueilli pendant quelques mois dans son laboratoire, me permettant de découvrir une autre chimie que celle effectuée à Palaiseau. Un grand merci également aux membres de son équipe, en particulier Mlle Sarah Fernandez.

Merci aux membres passés et présents du laboratoire : les étudiants Aurélie, Sophie, Matthieu, Romaric, les deux Auréliens, Marie, Elsa, Stéphanie, Hadrien, Philippe, Phuong, Xin, Manu, Jorge. Merci et surtout bon courage à ceux qui sont là en ce moment : en particulier Thibault et Eléonore (vous tenez le bon bout !), Xiao-Guang, Alice, Ying-Xiao, Aike, Ayham et Madelyn.

Merci aux permanents du labo que j'ai pu cotoyer, pour leur disponibilités dès qu'il s'agit de parler de science, ou d'autres choses d'ailleurs : Audrey, Elodie, François, Greg, Louis, Nicolas et Xavier.

Un remerciement tout particulier à notre Wonder Woman locale : Anne-Florence. Dieu sait à quel point ta bonne humeur, et ton aide au quotidien sont deux des ingrédients essentiels à la marche du labo.

Merci aux stagiaires avec qui j'ai pu travailler, et aux étudiants de l'X (Modal et Prex) que j'ai encadrés.

Un très grand merci à toute ma famille, qui m'a soutenu, et surtout supporté, pendant toutes ces années : ce fut long (et douloureux), mais j'ai fini par trouver ma voie !

Merci à Muriel, qui m'a orienté vers la catalyse au cobalt, et abreuvé de bons conseils. Merci à Gildas, Stéphanie, Aurélien (et aux deux petites !) : j'espère ne pas vous avoir trop saoulé avec mes recherches !

Finalement, en place d'honneur, merci à Sandy, qui a réussi à me supporter au quotidien, à me soutenir quand cela ne marchait pas, à se réjouir avec moi des bonnes nouvelles. Puisse cela continuer encore très longtemps.

Sommaire

Liste des abréviations	2
Introduction Générale.....	4
Chapitre 1 : Synthèse et réactivité des arylzinciques	8
I. Synthèse des arylzinciques	8
A. Par insertion directe	8
B. Par transmétallation.....	10
C. Utilisation de la catalyse au cobalt.....	10
II. Réactivité des bromures d'arylzinc	12
III. Résultats préliminaires	14
A. Complexes bidentes du bromure de Cobalt (II)	14
B. Synthèse de bromures d'arylzinc avec [CoBr ₂ (bpy)] et [CoBr ₂ (phen)].....	16
C. Filtration des bromures d'arylzinc	17
Chapitre 2 : Arylation des Bromoalcynes	20
I. Formation de phénylacétylènes: rappels bibliographiques.....	20
A. Réactions de couplage impliquant des électrophiles aromatiques	21
1. Obtention des alcynes terminaux et des acétylures.....	21
2. Réactions impliquant un nucléophile stœchiométrique	22
3. Réactions des alcynes terminaux	31
B. Réactions de couplage impliquant des nucléophiles aromatiques	43
1. Formation des dérivés d'alcynes électrophiles	43
2. Réactions impliquant un nucléophile stœchiométrique	45
II. Réaction de couplage catalysée par le Cobalt entre les arylzinciques et les bromoalcynes	48
A. Optimisation des conditions réactionnelles.....	49
B. Etendue de la réaction	51

1.	Arylzinciques	51
2.	Bromoalcynes	53
C.	Seconde génération de système catalytique : Optimisation	54
D.	Etendue de la réaction	56
1.	Bromoalcynes portant un groupement alkyl	56
2.	Bromoalcynes portant un groupement aryl	58
E.	Limitations	59
F.	Mécanisme proposé	61
G.	Extension de la réaction aux bromures d'alkylzinc	64
III.	Conclusion et perspectives	66
Chapitre 3 : Arylzincation des alcynes internes		68
I.	Introduction, rappels bibliographiques	68
A.	Réactions avec les alcynes substitués par des groupements carbonés	69
1.	Carbolithiations	69
2.	Carbomagnésiations	70
3.	Carbocuprations	74
4.	Carboboration	79
5.	Carbostannylation	80
6.	Carboalumination	82
7.	Carbozirconation	83
8.	Carbozincation	84
II.	Arylzincation des alcynes internes catalysée par le cobalt	87
A.	Première approche	87
B.	Optimisation des conditions réactionnelles	89
C.	Etendue de la réaction	92
1.	Dialkylacétylènes	92
2.	1-aryl-2-alkylacétylènes	95

D.	Fonctionnalisation des vinylzinciques	97
E.	Limitations	100
F.	Mécanisme proposé.....	101
A.	Extension à l'arylzincation des ynamides	103
1.	Rappels bibliographiques : carbométallation des ynamides	104
III.	Conclusion et perspectives	109
	Conclusion générale et Perspectives	112
	Partie Expérimentale	114
I.	Preparation of the catalysts [CoBr ₂ (phen)] and [CoBr ₂ (bpy)]	115
II.	Reaction used for Chapter 2: Arylation of bromoalkynes.....	116
A.	Synthesis of starting materials:	116
B.	Synthesis of Arylzinc, and cross-coupling reaction:.....	122
III.	Reaction used for Chapter 3: Arylzincation of alkynes.....	135
A.	Synthesis of starting materials:	135
B.	Synthesis of Arylzinc, and carbozincation :.....	140
	Bibliographie	156
	Table des Schémas	166

Liste des abréviations

Ac	Acétyl	DMF	Diméthylformamide
Acac	Acétylacétate	DMSO	Diméthylsulfoxyde
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile	Dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
Alk	Groupe alkyle	Et	Groupe éthyle
Ar	Groupe aromatique	Equiv	Equivalents
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane	GF	Groupe fonctionnel
Bpy	2,2'-bipyridine	<i>i</i> -Bu	Groupe isobutyle
Bn	Groupe benzyle	<i>i</i> -Pr	Groupe isopropyle
Boc	tertio-butyloxycarbonyl	HMDS	Hexaméthylsilazane
COD	1,5-Cyclooctadiène	HMPA	Héxaméthylphosphoramide
Cp	Cyclopentadiényle	LDA	Diisopropylamidure de
CPG	Chromatographie en phase gaz	Lithium	
Cy	Groupe cyclohexyle	Me	Groupe méthyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	NBS	N-Bromosuccinimide
Db	Dibenzylidèneacétone	<i>n</i> -Bu	Groupe <i>n</i> -butyle
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium	<i>n</i> -Hex	Groupe <i>n</i> -hexyle
DCM	Dichlorométhane	<i>n</i> -Pent	Groupe <i>n</i> -pentyle
DCE	Dichloroéthane	NCS	N-chlorosuccinimide
DME	Diméthoxyéthane	NIS	N-iodosuccinimide
		NMP	N-Méthyl-2-pyrrolidone

OTf	Triflate (trifluorométhylsulfonate)
OTs	Tosylate (<i>para</i> - tolylsulfonate)
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
Ph	Groupe phényle
Phen	1,10-Phénanthroline
Phtal	Groupe phtalimidoyl
Pyr	Pyridine
T.a	Température ambiante
Tedicyp	1,2,3,4-tetrakis (diphénylphosphinométhyl)cyclopentane
TBA	Cation Tetra- <i>n</i> -butyle
TBS	Groupe Diméthyl- Tertiobutylsilyl
<i>t</i> -Bu	Groupe tertio-butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tetrahydrofurane
THP	Groupe tetrahydropyrane
TMS	Groupe triméthylsilyl

Introduction Générale

Le Cobalt est un métal de transition relativement abondant dans la croûte terrestre (environ 10ppm), isolé en 1735 par Georg Brandt¹. C'est un coproduit de l'extraction du Nickel et du Cuivre, et sa production est d'environ 80 000 tonnes par an². Il est principalement utilisé en métallurgie (superalliages) et dans la fabrication d'accumulateurs (cathodes), mais une part non négligeable (environ 10%) est utilisée pour la catalyse, principalement pour la désulfuration des pétroles (CoMOX, oxyde mixte de molybdène et de cobalt), la formation de l'acide téréphtalique et du diméthyl-téréphtalate (acétate ou bromure de Cobalt (II) combiné à du Manganèse), et l'hydroformylation des alcènes ($[\text{HCo}(\text{CO})_4]$, formé *in situ*)³. Il est également présent en faible quantité dans certains organismes vivants (notamment chez l'homme, dans la vitamine B12 par exemple).

Le cobalt est également d'un intérêt particulier pour la chimie organique. En effet, nombre de réactions utilisent ce métal comme catalyseur. Historiquement, les réactions les plus importantes ayant utilisé ce métal sont probablement la réaction de Pauson-Khand⁴ et la cycloaddition [2+2+2] des alcynes⁵, toutes deux utilisant la capacité particulière du cobalt à former, à partir de substrats insaturés, des cobaltacyclopentènes. Egalement d'un intérêt notable est la réaction de Nicholas⁶, qui permet de protéger une triple liaison sous forme d'un complexe avec le dicobalt octacarbonyle, tout en activant la position propargylique de l'alcyne ainsi protégée.

Plus intéressant dans le cadre de nos recherches est la capacité, découverte par Kharasch dès les années 1940⁷ mais surtout explorée au cours des trois dernières décennies, du cobalt en tant que catalyseur pour les réactions de couplages croisés. De fait, plusieurs groupes se sont intéressés aux halogénures de cobalt comme catalyseur pour des réactions de couplage des

¹ Brandt, G. *Acta Lit. Sci. Sveciae* **1735**, 4, 1

² Données industrielles, Cobalt <http://www.societechimiquedefrance.fr/extras/Donnees/acc.htm> (consultée le 13/05/13)

³ « Cobalt in chemicals », The Cobalt Development Institute, http://www.thecdi.com/cdi/images/documents/facts/COBALT_FACTS-Chemicals.pdf (consultée le 13/05/13)

⁴ J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32

⁵ N. Agenet, O. Buisine, F. Slowinski, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria *Org. React.* **2007**, 68, 1

⁶ B.J. Teobald *Tetrahedron* **2002**, 58, 4133

⁷ M.S. Kharasch, E.K. Fields *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316

organomagnésiens avec divers halogénures et pseudohalogénures organiques⁸. Notre groupe a également exploré certaines possibilités de réactivité utilisant la capacité du cobalt à s'insérer dans les liaisons carbone-halogènes. Ceci a permis, outre la synthèse des arylzinciques (voir plus bas) et leur couplage subséquent avec divers électrophiles, la réalisation de couplages réducteurs.

Finalement, il a été montré récemment que de simples complexes de cobalt, préformés ou formés in situ, permettaient de réaliser l'activation dirigée de liaisons C-H aromatiques⁹, ouvrant ainsi de nouvelles possibilités à une chimie déjà riche.

De plus, le cobalt peut également être utilisé dans des réactions impliquant les organozinciques, tant pour leur synthèse que pour leur réactivité. Découverts par Frankland en 1848, les organozinciques ont été largement utilisés au cours de la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle suite, notamment, aux travaux de Frankland¹⁰ et Zaitsev¹¹. Supplantés par leurs congénères organomagnésiens, plus aisément synthétisés et manipulés, les organozinciques sont tombés dans un relatif oubli pendant près d'un demi siècle, mais ont fait un retour fracassant sur le devant de la scène de la chimie organique avec l'apparition de nouvelles réactions utilisant leur nucléophilie relativement peu prononcée pour réaliser des réactions catalytiques hautement chimiosélectives, notamment l'addition stéréosélective d'alcynures de zinc sur les aldéhydes¹², et le couplage catalysé par le palladium avec les halogénures vinyliques¹³ et aromatiques¹⁴, ou couplage de Negishi, récemment récompensés par le prix Nobel.

Dans l'optique de ces dernières, l'intérêt principal des organozinciques provient de leur faible réactivité intrinsèque envers la plupart des électrophiles, qui permet des réactions catalytiques hautement sélectives, et permet de tolérer une large variété de fonctionnalités relativement sensibles, telles les esters, nitriles, sulfoxides, voire même les cétones. Cependant, ces composés sont également suffisamment réactifs pour permettre des couplages dans des conditions douces, et sans nécessiter d'additifs. Finalement, l'innocuité des sels métalliques

⁸ a) G. Cahiez, A. Moyeux *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435

b) C. Gosmini, J.-M. Begouin, A. Moncomble, *Chem. Commun.* **2008**, 28, 3221

⁹ Pour un exemple récent, voir, entre autres : Z. Ding, N. Yoshikai *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4698 et les références citées.

¹⁰ Voir D. Seyferth *Organometallics* **2001**, *20*, 2940 et les références citées.

¹¹ Voir D.E.Lewis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6452 et les références citées.

¹² a) K. Soai, S. Niwa *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833

b) L. Pu, H.-B. Yu *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757

¹³ A.O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683

¹⁴ A.O. King, E.-I. Negishi, F. J. Villani Jr., A. Silveira Jr. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358

(halogénures de zinc) produits par ces réactions, et la facilité de leur élimination, présente également un avantage non négligeable.

Depuis maintenant une décennie, l'étude la synthèse et la réactivité des bromures d'arylzinc est devenue l'un des principaux axes de recherche de notre équipe, et notamment l'utilisation de la catalyse par le cobalt. L'objectif de cette thèse est d'explorer les possibilités offertes par la catalyse au cobalt pour la réaction des arylzinciques avec les dérivés présentant une triple liaison.

Dans un premier temps, l'utilisation de deux complexes préformés de cobalt (II) pour la synthèse des arylzinciques sera présentée, ainsi que les techniques utilisées pour obtenir des solutions d'arylzinciques ne contenant plus de zinc métallique, ainsi que les conséquences de cette absence sur la réactivité.

Seront ensuite présentés les travaux effectués permettant la synthèse des dérivés du phénylacétylène par couplage croisé entre les arylzinciques et les bromoalcynes, catalysé par le cobalt. Cette réaction permet une synthèse efficace et rapide d'alcynes aromatiques portant une large variété de fonctionnalités. Les deux partenaires engagés dans le couplage sont aisément obtenus dans des conditions douces et simples. Cette méthodologie a pu être adaptée afin de réaliser le couplage avec les alkylzinciques, permettant la formation de dialkylacétylènes.

Deux réactions de carbométallation seront ensuite présentées. La réaction avec les alcynes internes, permettant la formation de vinylzinciques trisubstitués, ouvre la voie vers des alcènes tetrasubstitués de stéréochimie contrôlée, un défi important pour la chimie organique. Cette méthodologie a ensuite été adaptée à des alcynes portant un atome d'azote, les ynamides, permettant la formation stéréosélective d'énamides portant un groupe aromatique en position β .

Chapitre 1 : Synthèse et réactivité des arylzinciques

Deux principales voies existent pour la formation des arylzinciques : soit l'insertion directe du zinc dans une liaison carbone-halogène, soit la transmétallation depuis une autre espèce organométallique. La méthode mise au point par Corinne Gosmini, utilisant la catalyse au cobalt, consiste en quelque sorte en une synthèse de ces deux voies.

I. Synthèse des arylzinciques

A. Par insertion directe

Il s'agit, au premier abord, de la façon la plus simple de former les halogénures d'arylzinc. Le principe est proche de celui, bien connu, de la synthèse de Grignard : le zinc métallique s'insère directement dans la liaison carbone-halogène. Dans ce cas, le zinc doit être activé afin de pouvoir s'insérer de façon efficace. Plusieurs méthodes d'activation ont été mises au point au cours du XX^{ème} siècle, mais les plus couramment utilisés aujourd'hui pour la synthèse des arylzinciques sont les méthodes de Rieke et de Knochel (Schéma 1).

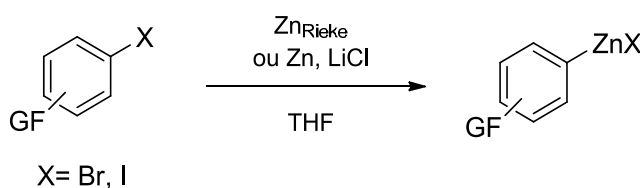


Schéma 1: Formation des arylzinciques par insertion directe

La méthode de Rieke consiste en l'obtention d'une forme de zinc déjà activé, cette forme de zinc étant appelée « Zinc de Rieke ». Il est formé par réduction du chlorure de zinc (II) par le lithium en présence d'une quantité catalytique de naphthalène¹. Le zinc ainsi activé peut alors être stocké, et est d'ailleurs commercial. Les résultats obtenus par Knochel, et qui sont présentés ci-dessous laissent supposer que la présence du chlorure de lithium, produit lors de

¹ L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445

cette réaction, peut participer à l'activité remarquable du zinc de Rieke. Il a d'ailleurs été montré que le zinc activé obtenu par la réduction du chlorure de zinc par le potassium était moins réactif que celui obtenu par la méthode décrite ci-dessus.

La réaction de formation des arylzinciques est alors effectuée en mettant un bromure ou, préférentiellement, un iodure aromatique en présence du zinc de Rieke dans un solvant étheré, en général le THF (Schéma 2). Si la réaction avec les bromures d'aryle nécessite un chauffage, celle avec les iodures aromatiques peut-être réalisée à température ambiante. Cette méthode a permis à Rieke d'obtenir une large variété d'arylzinciques fonctionnalisés¹, et certains sont aujourd'hui commerciaux, en tant que solution dans le THF.

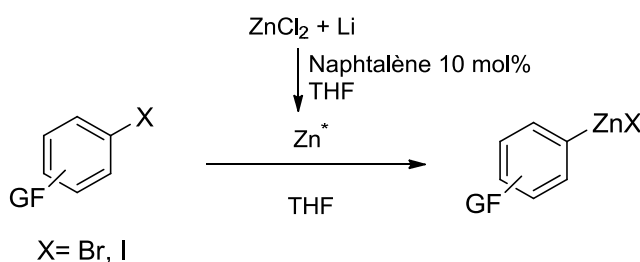


Schéma 2: Utilisation du Zinc de Rieke

La méthode de Knochel consiste également en l'activation du zinc, cette fois par l'addition de chlorure de lithium (Schéma 3)². La présence de celui-ci permet la formation d'adduits entre le sel alcalin et l'arylzincique. Dans ce cas, le zinc métallique, sous forme de poudre de haute surface spécifique, est activé par l'addition d'une quantité catalytique de chlorure de triméthylsilane et de 1,2-dibromoéthane, qui permettent de « nettoyer » la surface de la poudre des oxydes de zinc qui la recouvrent. Contrairement au zinc de Rieke, le zinc n'est pas stocké, mais est utilisé directement, en le mettant en présence de l'halogénure aromatique choisi.

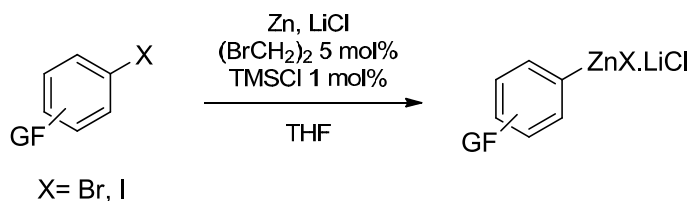


Schéma 3: Utilisation du chlorure de lithium comme promoteur

² A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6040

B. Par transmétallation

La formation de l'arylzincique peut également être obtenue par transmétallation à partir d'un autre organométallique. Ainsi, un aryllithien ou un arylmagnésien est additionné à un halogénure de zinc anhydre, permettant la formation de l'arylzincique sous forme d'un adduit avec les sels de lithium ou de magnésium issus de la transmétallation (Schéma 4).

Il va sans dire que dans ce cas, les fonctionnalités pouvant être introduites sont alors limitées par la formation préalable d'espèces organométalliques fort réactives. Cependant, Knochel, entre autres, a pu montrer qu'un contrôle strict de la température, ainsi que l'utilisation de l'échange halogène-magnésium, permettait d'obtenir certaines fonctionnalités considérées comme sensibles sur le magnésien de départ, permettant la formation d'arylzinciques présentant diverses fonctionnalités.

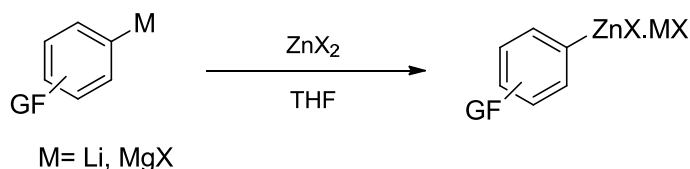


Schéma 4: Synthèse d'arylzinciques par transmétallation

C. Utilisation de la catalyse au cobalt

Notre équipe a pu montrer, il y a maintenant une décennie, que la présence de simple sels de cobalt permettait une synthèse simple et efficace des arylzinciques³. Cette synthèse, dérivée des synthèses des arylzinciques par électrochimie⁴, possède plusieurs avantages : tout d'abord, l'activation conjointe du zinc et du cobalt est simple, rapide, et facile à suivre (évolution de gaz et de la température, changements de couleurs). Les espèces utilisées ne nécessitent aucune précaution particulière dans leur manipulation. Finalement, l'utilisation de solvants distillés et d'une atmosphère inerte n'est pas nécessaire, n'apportant pas d'amélioration notable des rendements.

L'activation est réalisée en ajoutant à un mélange (hétérogène) de cobalt et de poudre de zinc dans l'acétonitrile du chlorure d'allyle et des traces d'acide trifluoroacétique. Cette étape

³ a) H. Fillon, C. Gosmin, J. Périchon *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867

b) I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6417

c) C. Gosmini, M. Amatore, S. Claudel, J. Périchon, *Synlett* **2005**, 2171

⁴ H. Fillon, E. LeGall, C. Gosmini, J. Périchon *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5981

accomplit trois objectifs : tout d'abord, elle permet la formation d'espèces de cobalt réduit, au degré d'oxydation +I ; la réduction du cobalt (II) en cobalt (I) est réalisée par le zinc métallique, et libère des halogénures de zinc (II), ce qui évite la manipulation de ces espèces fortement hygroscopiques. Finalement, l'activation permet de « nettoyer » le milieu réactionnel, notamment des traces de protons acides, ce qui permet de réduire la quantité de produit d'hydrolyse à une portion congrue, augmentant par là même les rendements obtenus. Le rôle de l'acide est de décaper la surface des particules de zinc, tandis que le chlorure d'allyle, introduit à raison de trois équivalents par rapport au cobalt, permet de faciliter la réduction du cobalt (II) en consommant le cobalt réduit pour former un complexe allyle-cobalt, qui libère ensuite du propène.

Une fois l'étape d'activation effectuée, l'halogénure aromatique est ajouté au milieu réactionnel. La formation de l'arylzincique dure entre 30 minutes et 1h, et s'effectue avec des rendements compris entre 70% et 95%, selon la nature et la position des substituants. Deux sous produits sont obtenus en plus de l'arylzincique : le produit de réduction formelle de l'halogénure aromatique (« ArH »), et le produit d'homodimérisation (« ArAr »).

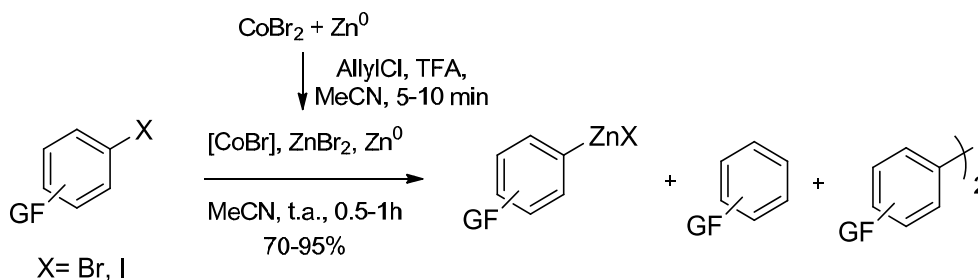


Schéma 5: Formation d'arylzinciques par catalyse au cobalt

Le mécanisme de la formation est le suivant (Schéma 6): le cobalt (I) formé lors de l'activation subit tout d'abord l'addition oxydante de l'halogénure aromatique, formant un arylcobalt (III). Cet intermédiaire est réduit par le zinc moléculaire, formant un arylcobalt (II), qui effectue ensuite la transméallation avec le bromure de zinc (II) présent dans le milieu pour former le bromure d'arylzincique désiré et régénérer le bromure de cobalt (II), alors réduit en bromure de cobalt (I).

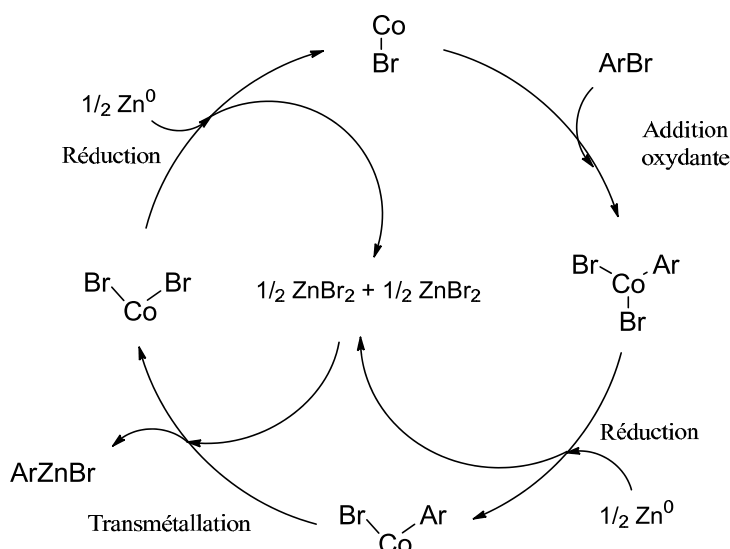


Schéma 6: Mécanisme de la formation des arylzinciques par catalyse au cobalt

Ce cycle permet d'expliquer la formation des sous-produits observés : en effet, les diverses espèces arylcobalt intermédiaires peuvent être hydrolysées par des protons suffisamment acides présents dans le milieu. De plus, l'arylcobalt (I) peut également s'additionner oxydativement dans un second équivalent d'halogénure d'aryle, formant un diarylcobalt (III) qui peut alors libérer, par élimination réductrice, le biaryle symétrique et le bromure de cobalt (I). Cependant, cette voie réactionnelle est en compétition avec la transmétallation, et la présence d'une quantité suffisante de sels de zinc (II) (formés pendant l'activation) permet de favoriser cette dernière.

Cette méthode apparaît comme une insertion directe au vu de son bilan, mais repose sur une transmétallation à partir d'un organométallique, formé de façon catalytique. Finalement, il convient de noter que la synthèse des arylzinciques à partir des chlorures et triflates aromatiques est également possible à l'aide de la catalyse au cobalt. Dans ces deux cas, les conditions sont légèrement différentes (addition de pyridine comme cosolvant, plus grande quantité de cobalt).

II. Réactivité des bromures d'arylzinc

Les arylzinciques ainsi synthétisés ont une réactivité riche, notamment comme partenaire pour les couplages croisés (couplage de Negishi). Un aperçu des possibilités

offertes par ces réactifs pour la formation de liaisons carbone-carbone est montré dans le Schéma 7 .

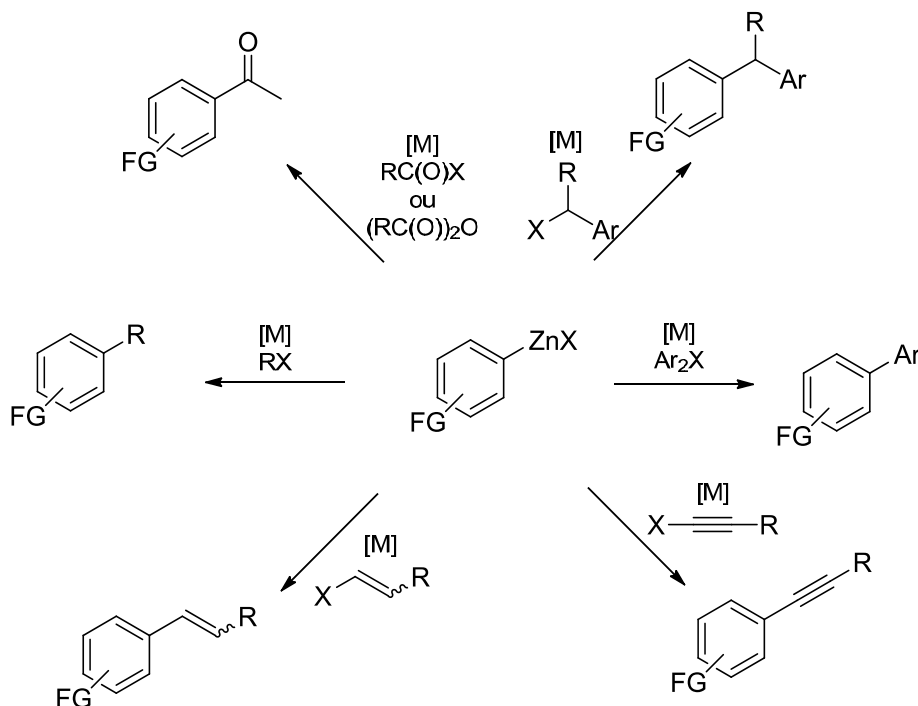


Schéma 7: Couplages croisés des Arylzinciques avec divers électrophiles carbonés

Ainsi, outre les couplages avec les halogénures et pseudohalogénures aromatiques ou hétéroaromatiques, les bromures d'arylzinc peuvent également réagir avec les halogénures et pseudohalogénures acétyléniques, vinyliques, ou aliphatiques. Il est également possible, par réaction avec les chlorures d'acyle ou les anhydrides d'acide, de former des cétones aromatiques. Finalement, il est possible de former des diarylméthanes par couplage avec les halogénures benzyliques. Si la plupart de ces réactions utilisent les métaux du groupe X (nickel et palladium), il est également possible d'utiliser les métaux des groupe VIII et IX (fer, cobalt et rhodium).

Il est également possible de former des liaisons carbone-hétéroatomes à partir des arylzinciques : ainsi, les aryl(pinacol)boranes, arylstannanes, ou halogénures aromatiques peuvent être formés à partir des arylzinciques.

Les arylzinciques peuvent également être utilisés comme nucléophiles dans des allylations (réactions de type Tsuji-Trost), en utilisant des métaux tels que l'iridium ou le palladium, pouvant former des complexes π -allyls.

Finalement, ces réactifs peuvent être utilisés dans des réactions d'addition nucléophile sur divers liaisons multiples, notamment le dioxyde de carbone, les aldéhydes. Contrairement au cas des réactifs de Grignards, ces réactions nécessitent une catalyse par des métaux de transition.

III. Résultats préliminaires

La présente thèse ayant fait usage de complexes de cobalt (II) préformés pour la synthèse et la réactivité des bromures d'arylzinc, il est nécessaire de les présenter brièvement, en particulier la synthèse des arylzinciques utilisant ces complexes.

A. Complexes bidentes du bromure de Cobalt (II)

Les deux complexes utilisés pour la plupart des réactions présentées dans cette thèse sont le dibromo-(2,2'-bipyridine) cobalt (II) ($[\text{CoBr}_2(\text{bpy})]$) et le dibromo-(1,10-phénanthroline) cobalt (II) ($[\text{CoBr}_2(\text{phen})]$). Le premier avait déjà été utilisé, formé in situ, par notre groupe pour des réactions de couplage direct⁵ et d'addition de Michael⁶. Il a également pu être étudié par électrochimie⁷, ce qui a permis de montrer sa capacité, une fois réduit, à s'insérer dans les liaisons Csp²-Br.

Ces complexes sont préparés de façon très simple, en ajoutant le ligand en quantité stœchiométrique à une solution de bromure de cobalt (II) dans un solvant approprié. Si les premières réactions ont utilisés des complexes préparés dans l'éthanol absolu, l'acétonitrile, utilisé ensuite pour les réactions étudiées, à ensuite été choisi comme solvant afin de ne pas introduire d'autres solvants dans le milieu. Les deux complexes étant partiellement solubles dans l'acétonitrile, le rendement de la synthèse des complexes est limité, une partie du complexe restant en solution, mais reste très bon (en moyenne 85%).

⁵ M. Amatore, C. Gosmini *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5848

⁶ M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130

⁷ L. Polleux; E. Labbé; O. Buriez; J. Périchon *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4678

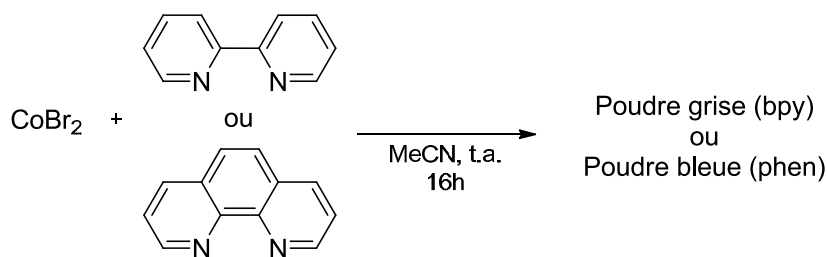


Schéma 8: Synthèse des complexes CoBr₂L (L= Bpy ou Phen)

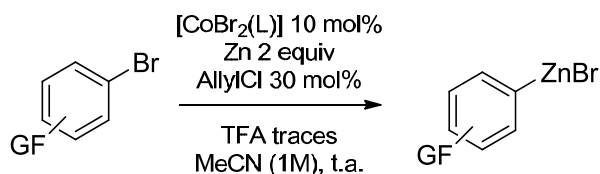
L'analyse de ces complexes pose de nombreux problèmes. Ainsi, ils sont tous les deux presque totalement insolubles dans les solvants usuels (THF, CH₂Cl₂, Et₂O, CHCl₃, Toluène...). Les solvants les plus polaires (DMSO, DMF) provoquent une décomposition des complexes. Seul l'acétonitrile permet de les solubiliser sans les dénaturer trop rapidement. Cependant, l'analyse par spectrométrie de masse semble indiquer la présence dans ce solvant de plusieurs espèces en équilibre. En particulier, le complexe où le cobalt est lié à deux équivalents de ligand est présent. Toutes les tentatives de cristallisation de ces complexes se sont révélées infructueuses du fait même de ces équilibres : seuls ces sous produits cristallisent. De fait, des résultats récents proposés par le groupe de Séverin sur les complexes d'halogénures de cobalt avec des ligands diphosphines semblent indiquer qu'il s'agit là d'un problème général des complexes de cobalt avec les ligands bidentates⁸. L'analyse de spectres RMN ¹H ne permet que de conclure à la présence de ligand liés au cobalt, mais le paramagnétisme des complexes de cobalt (II) cause une telle distorsion des signaux qu'il serait hasardeux de conclure quant au nombre de molécules de ligand présentes sur ces complexes.

Malgré l'impossibilité d'analyser ces complexes, leurs aspects correspondent aux descriptions existantes et, plus important, leurs analyses élémentaires correspondent à la présence d'une seule molécule de ligand. Dans le cas du complexe bipyridine, deux molécules de solvant (acétonitrile) sont également présentes. Notons également que ces complexes ne perdent pas leur activité catalytique après plusieurs semaines de stockage sans précaution particulière, ce qui suggère une certaine stabilité, notamment vis-à-vis de l'humidité.

⁸ G. Kiefer, H. Vrubel, R. Scopellitti, K. Severin *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, sous presse, DOI:10.1002/ejic.201300551

B. Synthèse de bromures d'arylzinc avec [CoBr₂(bpy)] et [CoBr₂(phen)]

La synthèse des arylzinciques utilisant les complexes décrits ci-dessus nécessite quelques aménagements par rapport à celle publiée, pour tenir compte de leur solubilité partielle dans l'acétonitrile. En effet, celle-ci est comprise entre 0.05 et 0.1 mol.L⁻¹. Les quantités de solvant, et, afin de conserver une concentration proche de 1 mol.L⁻¹, les quantités de bromure aromatique, ont été légèrement modifiées. La nécessité de filtrer les arylzinciques (voir ci-dessous) nous a finalement poussés à réduire l'excès de zinc, de 2.6 équivalents à 2 équivalents, ce qui est possible sans impact sur le rendement final de la réaction de synthèse de l'arylzincique. Seul le temps de réaction est sensiblement influencé, et seulement dans le cas du ligand bipyridine. Les rendements obtenus en arylzinciques, mesurés par CPG, sont donnés dans le Tableau 1. Certains de ces arylzinciques ayant été synthétisés à de nombreuses reprises, une gamme de rendement est donnée.



Entrée	Ar	Temps [CoBr ₂ (bpy)]	Rendement [CoBr ₂ (bpy)]	Temps [CoBr ₂ (phen)]	Rendement [CoBr ₂ (phen)]
1	H	1h	76-88 %	45 min	80-91 %
2	4-MeO-C ₆ H ₄	1h30	73-89 %	55 min	75-90 %
3	4-Me-C ₆ H ₄	1h15	67-81 %	55 min	70-79 %
4	4-MeS-C ₆ H ₄	1h20	82 %	55 min	84 %
5	4-EtO ₂ C-C ₆ H ₄	50 min	83-91 %	45 min	85-93 %
6	4-NC-C ₆ H ₄	45 min	85-93 %	40 min	87-95 %
7	4-F ₃ C-C ₆ H ₄	50 min	85 %	45 min	87 %
8	4-F-C ₆ H ₄	55 min	86 %	45 min	89 %
9	4-Cl-C ₆ H ₄	55 min	87 %	45 min	84 %
10	4-MeSO ₂ -C ₆ H ₄	50 min	90 %	40 min	92 %
11	2-MeO-C ₆ H ₄	1h30	85 %	1h	89 %
12	2-Me-C ₆ H ₄	1h20	87 %	1h	85 %
13	2-NC-C ₆ H ₄	45 min	95 %	40 min	97 %
14	2-F-C ₆ H ₄	45 min	90 %	/	/
15	3-F ₃ C-C ₆ H ₄	/	/	40 min	87 %
16	3-EtO ₂ C-C ₆ H ₄	/	/	45 min	89 %
17	3,5-(F ₃ C) ₂ -C ₆ H ₄	45 min	92 %	/	/
18		1h15	79 %	1h	77 %

Tableau 1: Synthèse des Arylzinciques avec les complexes CoBr₂(bpy) et CoBr₂(Phen)

C. Filtration des bromures d'arylzinc

Pour les réactions effectuées lors de cette thèse, il a été nécessaire d'éliminer du milieu l'excès de zinc métallique utilisé pour la synthèse du bromure d'arylzinc. Les exemples de la littérature utilisant des solutions d'organozincique sans zinc ne sont pas rares, la méthode utilisée pour éliminer ce dernier consistant à laisser se déposer le zinc et à prélever le surnageant qui est ensuite titré. Dans le cadre de nos réactions, où le catalyseur de cobalt

utilisé pour la synthèse de l'arylzincique doit être conservé dans le milieu, cette méthode nous a paru périlleuse, car il est possible que le zinc et les autres espèces insolubles 'emprisonnent' une partie non négligeable du catalyseur. En revanche, celui-ci étant *a priori* soluble dans le milieu réactionnel, une simple filtration, devrait limiter la quantité de cobalt perdue.

De fait, nous avons pu utiliser trois méthodes distinctes pour la filtration des arylzinciques : filtration à l'aide de filtres de seringues, filtration sur célite (le milieu réactionnel étant alors refroidi à 0°C avant filtration), et filtration par canule filtrante. La méthode préférentiellement utilisée est la première, mais elle n'est utilisable que pour les quantités inférieures à 10 millimoles de bromure aromatique de départ.

S'il est évident que le transfert par canule filtrante permet une filtration sans la moindre perte, nous avons pu montrer que les deux autres méthodes ne causent qu'une perte négligeable d'arylzincique (< 5%).

Il convient finalement de noter que la filtration nécessite une dilution de la solution d'arylzincique, due au rinçage du réacteur de départ (tube Shlenck ou ballon).

La réactivité observée pour ces solutions d'arylzinciques contenant du cobalt est légèrement différente de celle usuellement observée. De façon notable, un certain nombre d'électrophiles ne réagissent plus avec l'arylzincique lorsque le zinc est éliminé du milieu : ainsi, les chlorures benzyliques, anhydrides d'acide, β -bromostyrènes et 2-chloropyrimidines ne sont pas consommés lorsque le zinc métallique est absent du milieu (Schéma 9).

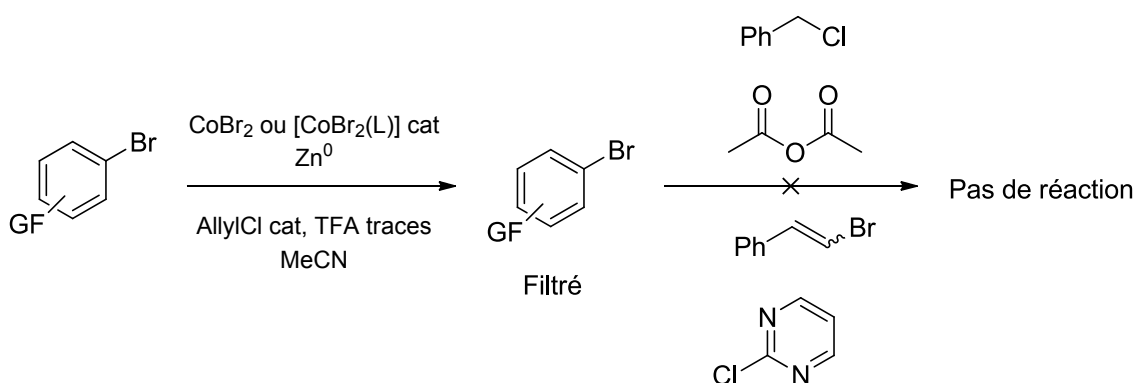


Schéma 9: Baisse de réactivité due à la filtration

Cependant, pour certaines réactions, l'élimination de l'excès de zinc métallique est nécessaire afin d'obtenir de bons rendements : le couplage avec les bromoalcynes et l'arylzincation des alcynes.

Chapitre 2 : Arylation des Bromoalcynes

I. Formation de phénylacétylènes: rappels bibliographiques

Les dérivés du phénylacétylène sont des synthons d'une grande importance pour divers domaines de la chimie, que ce soit comme intermédiaires dans la synthèse de molécules complexes (Schéma 10)¹, ou comme motif structuraux dans des produits finis (Schéma 11)².

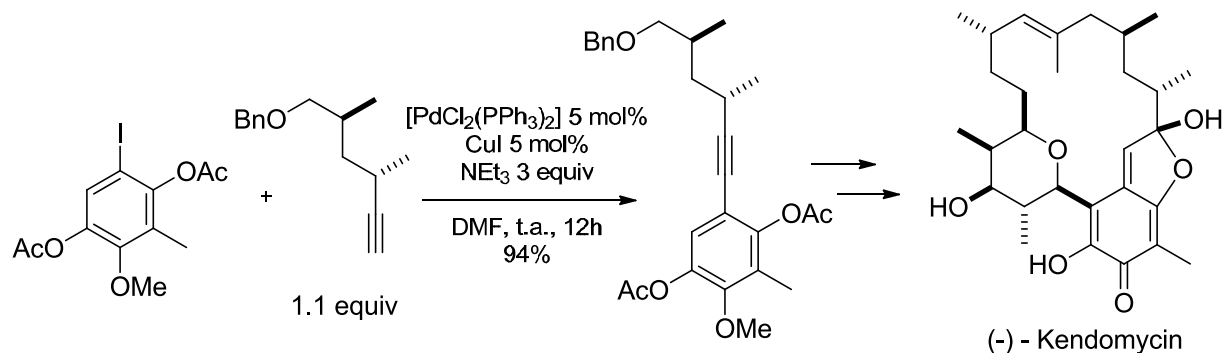


Schéma 10: Le motif phénylacétylène comme intermédiaire : synthèse de la Kendomycin

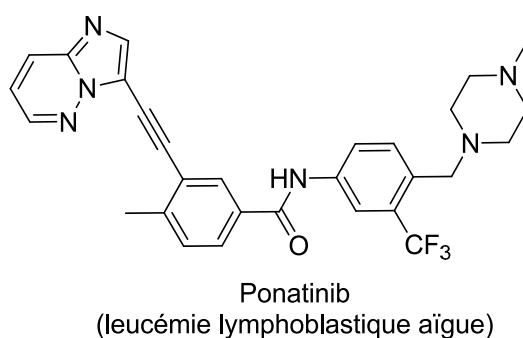


Schéma 11: Le motif phénylacétylène comme motif structural

¹ K.B. Bahnk, S.D. Rychnovsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177

² W.-H. Huang, C.A. Metcalf, R. Sundaramoorthi, Y. Wang, D. Zou, R.M. Thomas, X. Zhu, L. Cai, D. Wen, S. Liu, J. Romero, J. Qi, I. Chen, G. Banda, S.P. Lentini, S. Das, Q. Xu, J. Keats, F. Wang, S. Wardwell, Y. Ning, J.T. Snodgrass, M.I. Broudy, K. Russian, T. Zhou, L. Commodore, N.I. Narasimhan, Q.K. Mohemmad, J. Iuliucci, V.M. Rivera, D.C. Dalgarno, T.K. Sawyer, T. Clackson, W.C. Shakespeare *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4701

Cette importance a poussé les chimistes à mettre au point une large variété de méthodes permettant l'introduction de triples liaisons sur des motifs aromatiques³.

Pour ce faire, la plupart des méthodologies se sont focalisées sur l'introduction d'un nucléophile acétylénique sur un électrophile aromatique.

A. Réactions de couplage impliquant des électrophiles aromatiques

1. Obtention des alcynes terminaux et des acétylures

Les alcynes terminaux peuvent aisément être obtenus à partir de l'aldéhyde adéquat, soit par homologation avec un composé diazo⁴ (Schéma 12), soit par la réaction de Corey-Fuchs⁵ (Schéma 13). Notons que cette dernière permet également d'obtenir, par transméallation, un acétylure métallique qui peut être utilisé directement pour des réactions de couplages.

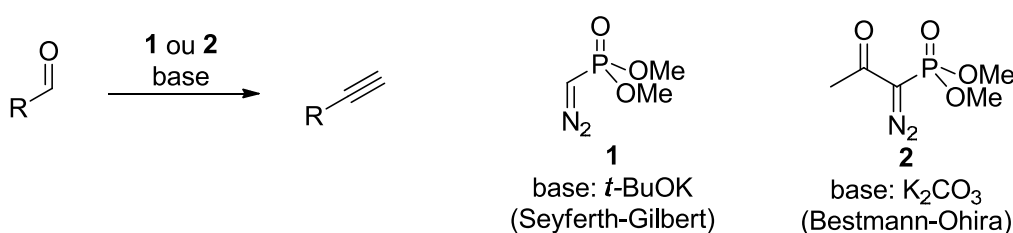


Schéma 12: Obtention des alcynes terminaux par homologation

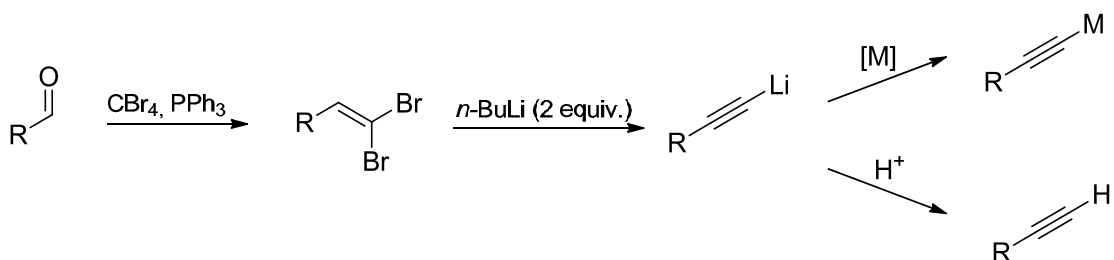


Schéma 13: Réaction de Corey-Fuchs

Les acétylures de différents métaux peuvent également être obtenus par déprotonation de l'alkyne terminal, le plus souvent par une base lithiée ou par un réactif de Grignard, suivi par la transméallation vers le métal choisi.

³ Pour une revue focalisée sur les méthodes utilisant le palladium, voir: E.-I. Negishi, L. Anastasia *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979

⁴ a) D. Seyferth, R.S. Marmor, P. Hilbert *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379

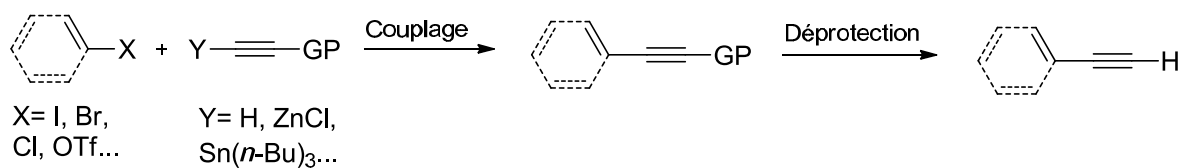
b) J.C. Gilbert, U. Weerasooriya *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1837-1845

c) S. Ohira *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561

d) S.G. Müller, B. Liepold, G.J. Roth, H.J. Bestmann *Synlett.* **1996**, 521

⁵ E.J. Corey, P.L. Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769

Finale­ment, il convient de noter que certaines des réactions de couplage décrites ci-dessous permettent l'introduction d'alcynes terminaux, parfois protégés par un groupement aisément clivable, qui restitue l'alcyne vrai, utilisable pour d'autres réactions (Schéma 14).



Gpe Protecteur	Déprotection
SiMe ₃	F ⁻ ; K ₂ CO ₃ /MeOH
Si(<i>i</i> -Pr) ₃	F ⁻
C(Me) ₂ OH	KOH

Schéma 14: Formation d'alcynes terminaux par une séquence couplage/déprotection

2. Réactions impliquant un nucléophile stœchiométrique

Le couplage entre un acétylure métallique et un électrophile aromatique est le plus recommandé lorsque l'alcyne a été formé par la réaction de Corey-Fuchs. En effet, dans ce cas, le composé obtenu est un acétylure de lithium, et la transmé­tallation, suivi du couplage permet d'éviter la purification de l'alcyne terminal. Le passage par certains dérivés métalliques stables (par exemple dérivés du Bore ou de l'Etain) peut parfois permettre le stockage du dérivé acétylénique sous une forme plus stable et plus aisément utilisable que l'alcyne terminal, par exemple dans le cas de certains dérivés du bore qui sont des solides stables à l'air.

Une écrasante majorité des méthodologies permettant le couplage croisé entre les acétylures métalliques et les halogénures et pseudo-halogénures aromatiques utilisent le palladium comme catalyseur. Dès le début des années 1980, l'abondance des possibilités existantes a poussé Negishi à comparer les rendements obtenus avec différents acétylures métalliques⁶, en utilisant un catalyseur de palladium (0) formé *in situ* par réduction du PdCl₂(PPh₃)₂ (Schéma 15).

⁶ E.-I. Negishi *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340

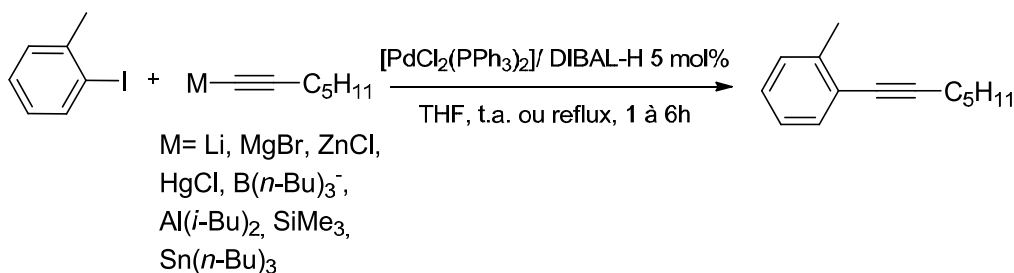


Schéma 15: Comparaison des réactivités des acétylures métalliques

Son étude montre que les dérivés du Zinc, du Bore, et de l'Étain permettent une conversion importante (supérieure à 90%), et l'obtention du motif phénylacétylène souhaité avec de bons rendements (supérieurs à 80%). La transmétallation vers ces métaux est nécessaire, car les acétylures de lithium ne permettent pas le couplage. Il a été montré par la suite qu'ils formaient avec le palladium des tétra-alcynyl-palladates non réactifs⁷. Cependant il convient de noter que les dérivés du cuivre permettent également cette réaction, et que des conditions ont ensuite été mises au point permettant le couplage à partir des dérivés acétyléniques du silicium (Schéma 16).



Schéma 16: Formation de phénylacétylènes par arylation d'acétylures

Un mécanisme général a été proposé dans le cas des réactions catalysées par le palladium (Schéma 17)⁶. Tout d'abord, le palladium effectue une addition oxydante dans la liaison Csp²-X pour former l'intermédiaire **II** de type Ar-Pd^{II}-X. Cet intermédiaire subit alors une transmétallation avec le dérivé acétylénique pour former l'intermédiaire **III**, qui élimine de façon réductrice le dérivé de phénylacétylène. Ce mécanisme permet de rendre compte de certains faits expérimentaux, notamment la difficulté à effectuer le couplage avec les dérivés aromatiques effectuant lentement l'addition oxydante (chlorures aromatiques par exemple). Il implique également l'importance de la présence sur l'acétylure d'un métal permettant la transmétallation de façon efficace.

⁷ E.-I. Negishi, K. Akiyoshi, S. Takahashi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 477

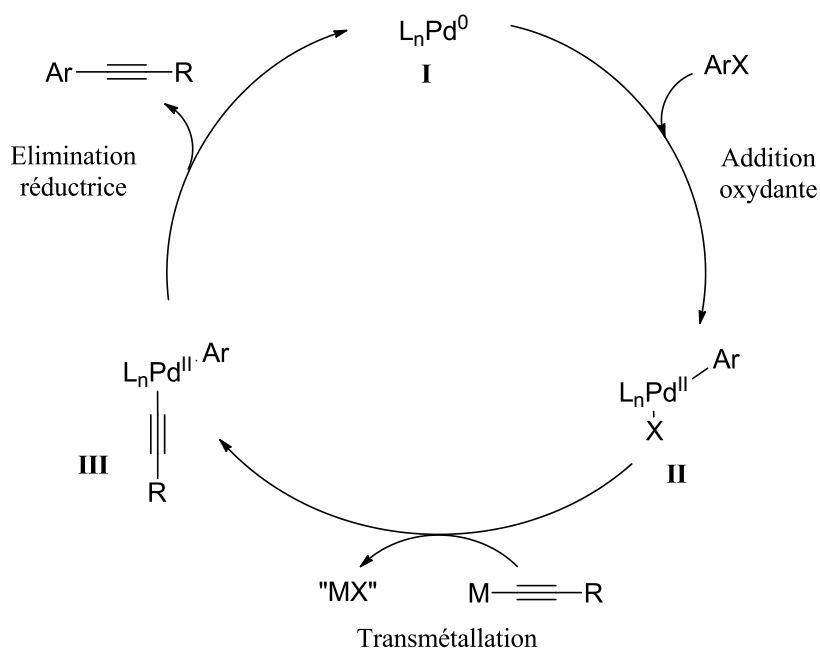


Schéma 17: Mécanisme général pour les couplages catalysés par le Palladium

a. Dérivés du Zinc : Couplage de Negishi

Les premières descriptions de la réaction entre un acétylure de zinc et un halogénure aromatique ont été publiées par Negishi dès 1978⁸ (Schéma 18). Le catalyseur utilisé est un complexe de palladium (0) obtenu à partir de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ou de la réduction in situ de $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$. Le nickel, pourtant utilisé comme catalyseur pour d'autres couplages impliquant des organozinciques⁹, ne donne qu'une faible conversion pour cette réaction. Dans cette réaction, seuls les bromures aromatiques activés (appauvris en électrons) ou les iodures aromatiques donnent de bons résultats.

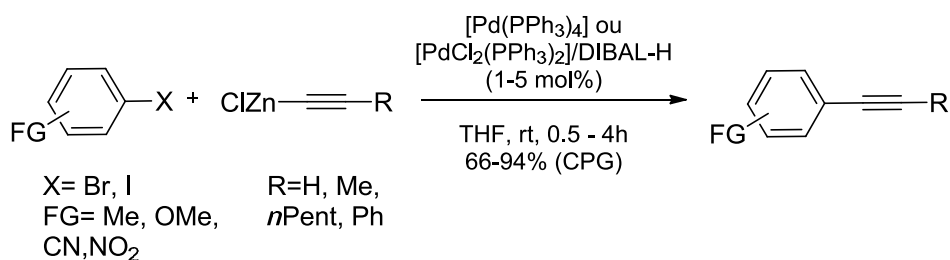


Schéma 18: Couplage de Negishi avec les acétylures de zinc

Pour des raisons pratiques (notamment leur coût et la facilité de leur obtention), d'autres conditions ont été développées permettant le couplage avec des triflates aromatiques¹⁰. Dans

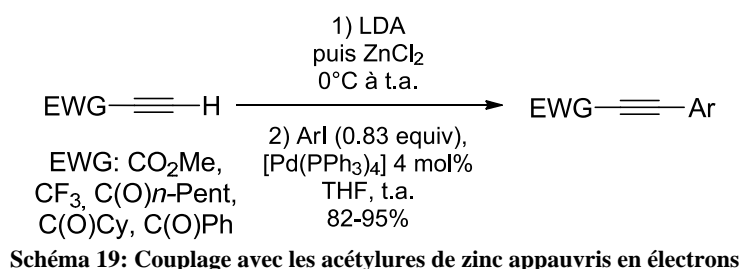
⁸ A.O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 358

⁹ E.-I. Negishi, A.O. King, N. Okukado *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821

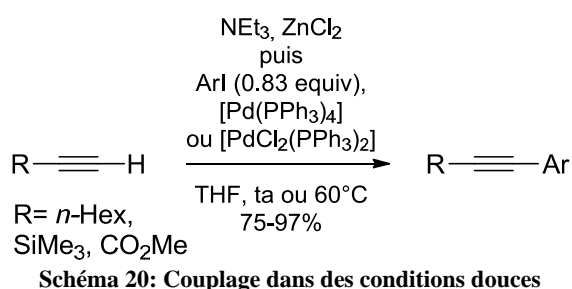
¹⁰ Q.-Y. Chen, Y.-B. He *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2387

ce cas, l'ajout de chlorure de lithium comme additif est nécessaire pour obtenir le couplage avec un bon rendement. Il semble que l'effet des sels de lithium serait de faciliter l'addition oxydante du palladium dans la liaison Csp²-O.

La présence de groupes électro-attracteurs sur l'alcyne en fait un mauvais nucléophile du fait de l'appauvrissement électronique de la triple liaison menant à des réactions parasites de type addition de Michael^{6,11}. La formation d'un acétylure métallique sur ces substrats permet cependant de contourner le problème et d'obtenir le produit de couplage souhaité¹² (Schéma 19).



Le groupe de Negishi a également pu mettre au point une méthodologie permettant d'obtenir in situ l'acétylure de zinc pour le couplage dans des conditions douces, en utilisant la triéthylamine comme base, et généralisables également aux alcynes terminaux non appauvris en électrons¹² (Schéma 20).



b. Dérivés du Bore : Couplage de Suzuki-Miyaura

Comme indiqué précédemment, les ate-complexes du bore constituent une excellente classe de substrats pour la formation de phénylacétylènes par couplage croisé. Différents alcynyle-borates ont été utilisés depuis les premiers exemples proposés par Negishi⁶ (Schéma 21).

¹¹ N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaura, T. Fukuhara, A. Suzuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2124

¹² L. Anastasia, E.-I. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3111

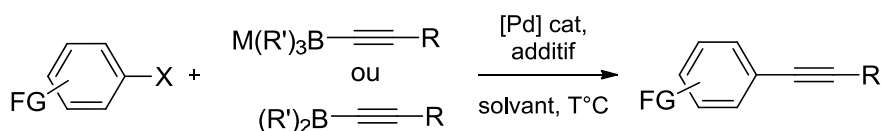


Schéma 21: Couplage de Suzuki-Miyaura

Le principal problème s'opposant à l'utilisation des acides alcynylboroniques semble être leur stabilité dans les conditions classiques utilisées pour le couplage de Suzuki. Par conséquent, d'autres réactifs dérivés du bore ont été conçus. Si certains sont supposés permettre la transméallation vers le centre palladium (les (trialcoxy)alcynylboronates), d'autres, plus stables, s'hydrolysent plus ou moins rapidement dans le milieu réactionnel pour libérer l'acide alcynylboronique permettant le couplage¹³. Plusieurs dérivé du bore ont ainsi pu être utilisé comme partenaire pour cette réaction. Leur stabilité, qui permet leur stockage en vue d'une utilisation ultérieure, les rend particulièrement intéressants¹⁴. Quelques exemples de ces dérivés du bore sont présentés ci-dessous (Schéma 22).

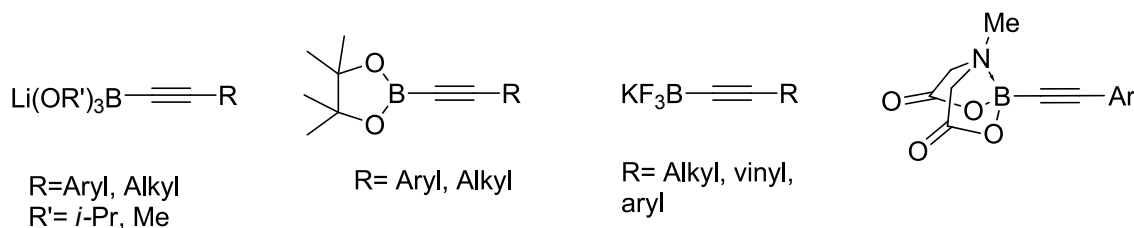


Schéma 22: Alcynes borées stables utilisables pour le couplage de Suzuki-Miyaura

Ces dérivés permettent le couplage, moyennant l'utilisation de promoteur stœchiométriques (bases, sels inorganiques) ou catalytiques (sels de cuivre), ainsi qu'un chauffage parfois vigoureux (jusqu'à 120°C dans le cas du pinacol), nécessaire à la formation de l'acide boronique.

Le couplage avec les chlorures d'aryles, désirable car ces espèces sont en général largement moins onéreuses que les bromures ou iodures correspondants, peut être effectué en utilisant

¹³ A.J.J. Lennox, G.C. Lloyd-Jones *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7431

¹⁴ (a) A.-S. Castanet, F. Colobert, T. Schlama *Org. Lett.* **2000**, 2, 3559.

(b) C.H. Oh, S.H. Jung *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8513.

(c) F. Colobert, A.-S. Castanet, O. Abillard *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3334.

(d) D. Ogawa, J. Li, M. Suetsugu, J. Jiao, M. Iwasaki, Y. Nishihara *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 518.

(e) G.A. Molander, B.W. Katona, F. Machrouhi *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.

(f) G.W. Kabalka, M. Al-Masum, A.R. Mereddy, E. Dadush *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1133.

(g) G.W. Kabalka, A. Naravane, L.L. Zhao *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7091.

(h) J.R. Struble, S.J. Lee, M.D. Burke *Tetrahedron* **2010**, 66, 4710.

un ligand de type carbène N-Hétérocyclique (NHC)¹⁵, en présence de sels de fluorures (Schéma 23).

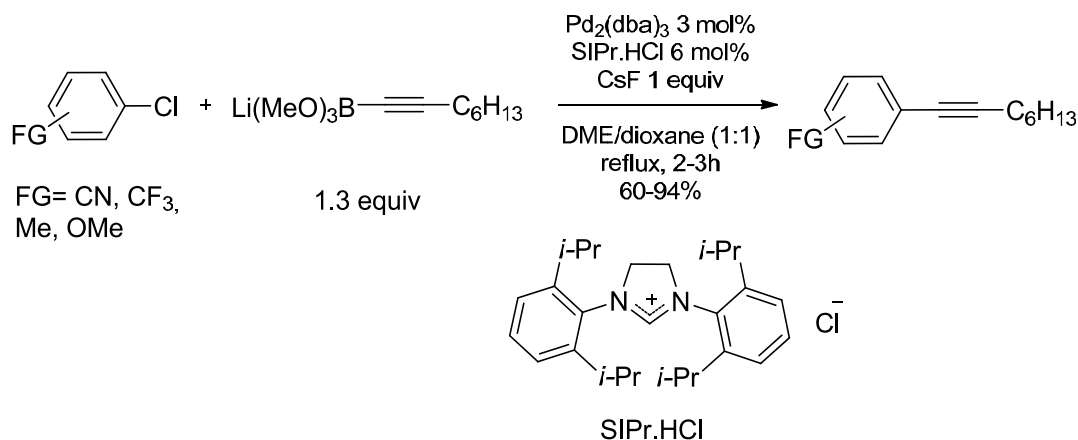
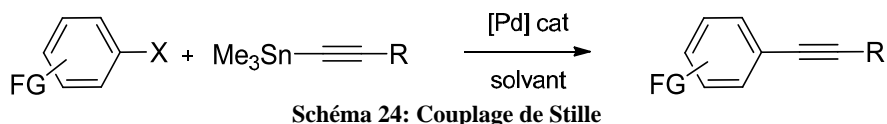


Schéma 23: Couplage de Suzuki avec les chlorures aromatiques

c. Dérivés de l'Étain : Couplage de Stille

Malgré leur toxicité et la difficulté à traiter les réactions les impliquant, les dérivés de l'étain restent une alternative très intéressante et utile, du fait, notamment, de leur grande stabilité, qui permet de les isoler et de les stocker sans précautions particulières. Ils présentent également une large tolérance des groupes fonctionnels. Ces dernières caractéristiques ont fait de la réaction de Stille l'une des méthodes de couplages croisés les plus populaires. Finalement, de tous les groupes pouvant être portés par l'atome d'étain, le groupement alcyne est le plus rapidement transféré¹⁶. Si les premières études portaient sur l'utilisation des iodures aromatiques activés¹⁷, il a ensuite été montré que des conditions similaires permettent le couplage de triflates et de bromures aromatiques, activés par leur positionnement en *ortho* d'une fonction amine¹⁸.



¹⁵ F. Colobert, A.-S. Castanet, T. Schlama *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1450

¹⁶ J.K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508

¹⁷ N.A. Bumagin, I.G. Bumagina, I.P. Beletskaya *Dokl. Chem. (Engl. Transl.)* **1984**, 274, 39

¹⁸ D.E. Rudisill, J.K. Stille *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5856

Une application intéressante du couplage de Stille est la substitution de complexes organométalliques : ainsi, Stille¹⁹ a montré que des complexes cyclopentadiényle de différents métaux pouvaient être utilisés comme substrats (Schéma 25).

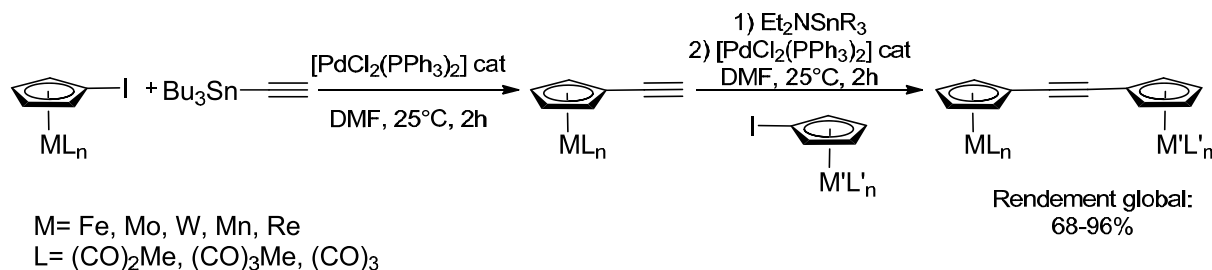


Schéma 25: Formation de complexes bis-cyclopentadiényleacétylène

d. Dérivés du Silicium : Couplage de Hiyama

La stabilité, la facilité d'accès, la faible toxicité, et la diversité des dérivés du silicium font de ces molécules des substrats extrêmement attractifs. Bien sûr, la stabilité susmentionnée fait que les conditions réactionnelles doivent être soigneusement choisies afin d'activer les groupes silylés tout en conservant les autres fonctionnalités. Il est nécessaire, dans la majorité des cas d'activer le silicium, les organosilanes lié à quatre groupes carbonés ne pouvant pas transférer un des ces groupes. Des promoteurs bien choisis (ions fluorures, notamment) permettent de former les espèces hypervalentes du silicium capables de transférer un groupement organique.

Dès 1989, Hiyama²⁰ décrit une procédure « one-pot » incluant un couplage de Stille suivi d'un couplage avec un iodure aromatique, lui permettant d'obtenir un enyne de façon simple et efficace (Schéma 26).

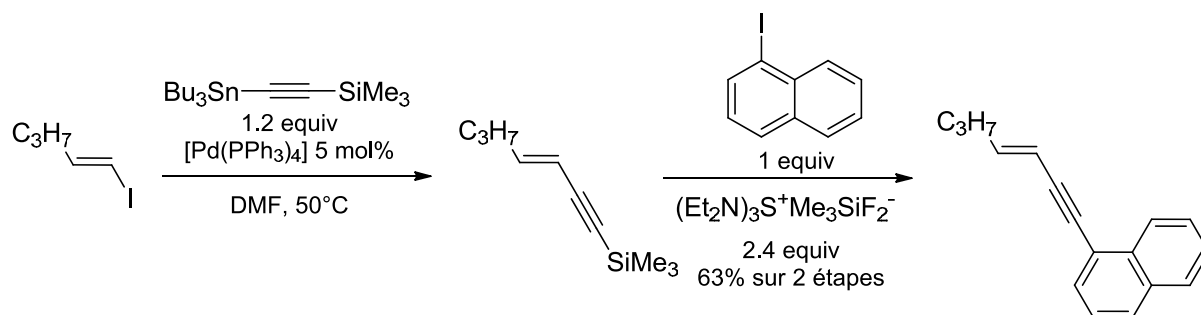
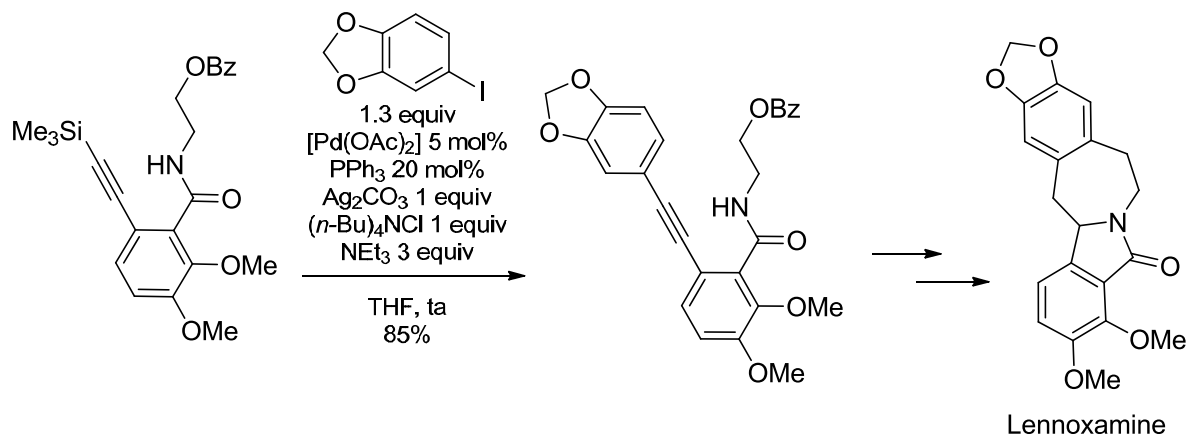


Schéma 26: Séquence couplage de Stille/ couplage de Hiyama

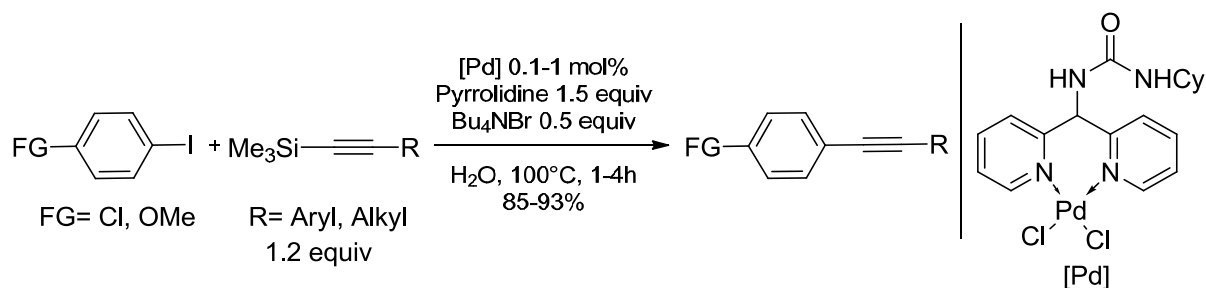
¹⁹ C. Lo Sterzo, J.K. Stille *Organometallics* **1990**, 9, 687

²⁰ Y. Hatanaka, K. Matsui, T. Hiyama *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2403

A la suite de travaux sur la synthèse totale de la lennoxamine²¹ (Schéma 27), Nagasaka²² a pu généraliser cette méthodologie, montrant que la présence de sels d'argent fournissait une bonne alternative aux ions fluorures, qui peuvent alors être remplacés par des ions chlorures.



Najera²³ a conçu un catalyseur de palladium permettant de réaliser le couplage dans l'eau, en utilisant la pyrrolidine comme base et une source sub-stœchiométrique d'ions bromure (Schéma 28).



Récemment, un exemple de couplage n'utilisant pas le palladium a été proposé par Nishihara²⁴. Dans ce cas, le cuivre suffit à catalyser la réaction, dans des conditions cependant assez dures (Schéma 29). Dans cette réaction, le mécanisme supposé implique le couple Cu(I)/ Cu(III), dans une séquence formation d'un alcynylcuivreux/ addition oxydante/ élimination réductrice. Le benzoate de potassium permet de transformer l'halogénure de

²¹ Y. Koseki, T. Nagasaka *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43,1604

²² Y. Koseki, K. Omino, S. Anzai, T. Nagasaka *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2377

²³ J. Gil-Molto, C. Najera *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1874

²⁴ Y. Nishihara, S. Noyori, T. Okamoto, M. Suetsugu, M. Iwasaki *Chem. Lett.* **2011**, 40, 972

cuivre (CuCl en début de réaction, CuI après l'élimination réductrice) en benzoate de cuivre, plus réactif.

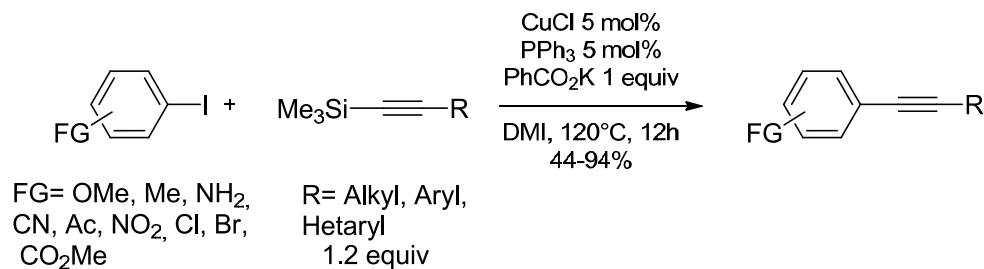


Schéma 29: Couplage avec les alcynylsilanes catalysé par le Cuivre

Finalement, il est également possible d'utiliser des alcynylsilanols comme réactifs, en les engageant dans des réactions en présence d'une quantité stœchiométrique d'ions fluorures²⁵ ou d'un cocatalyseur de cuivre et d'une base²⁶.

e. Autres organométalliques

i. Organomagnésiens

La réaction entre un réactif de Grignard et un électrophile, connue sous le nom de couplage de Kumada-Corriu, et d'une grande utilité en chimie organique, du fait de la facilité d'obtention du nucléophile. Malgré cela, et bien que nombre d'acétylures de magnésium sont commerciaux, peu d'exemples existent de couplages entre les halogénures aromatiques et les acétylures de magnésium. En effet, leur forte nucléophilie peut mener à l'empoisonnement du catalyseur (de façon similaire aux acétylures de lithium).

Un résultat notable a cependant été décrit par Hayashi²⁷, qui a pu montrer qu'il était possible, en utilisant un catalyseur de palladium portant un ligand amino-posphine, de coupler des Grignards acétyléniques avec des triflates aromatiques, de façon chimiosélective, le noyau aromatique portant un substituant bromure ou chlorure (Schéma 30).

²⁵ S. Chang, S.H. Yang, P.H. Lee *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4833

²⁶ S.E. Denmark, S.A. Tymonko *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9151

²⁷ T. Kamikawa, T. Hayashi *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8922

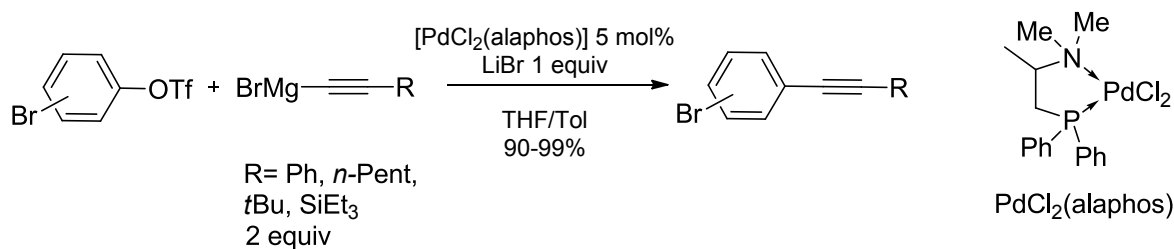


Schéma 30: Couplage de Kumada-Corriu chimiosélectif

ii. Organocuvivres

Le couplage de Castro-Stephens²⁸, où un acétylure de cuivre et un halogénure aromatique sont couplés (Schéma 31), constitue la première méthodologie d'alcynylation d'un halogénure aromatique à avoir été rapportée.

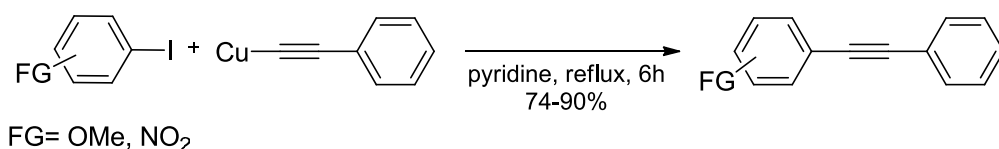


Schéma 31: Couplage de Castro-Stephens

Si cette réaction est parfois utilisée, elle a rapidement été supplantée par des réactions catalytiques, et n'a pas occasionnée de développements méthodologiques.

3. Réactions des alcynes terminaux

S'il peut être utile d'utiliser un acétylure métallique pour former la liaison entre une triple liaison et un aromatique, le passage par l'alcyne terminal reste la méthode la plus utilisée à ce jour, entre autre du fait du grand nombre d'alcynes terminaux commerciaux, ainsi que de l'existence de réactifs permettant de former ces motifs efficacement dans des conditions douces⁴.

Dans ces réactions, l'obtention d'un complexe alcynyl-métal se fait directement à partir de l'alcyne terminal, ou d'un acétylure métallique formé *in situ*, en quantité catalytique. Si le métal le plus utilisée dans ces réactions est le palladium, notamment pour les couplages de Sonogashira (avec le cuivre comme co-catalyseur) et de Heck-Cassar (souvent également

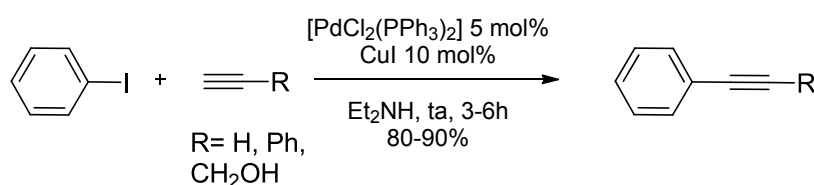
²⁸ a) C.E. Castro, R.D. Stephens *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163

b) C.E. Castro, R.D. Stephens *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313

nommé « couplage de Sonogashira sans cuivre »), d'autres métaux ont fait leur apparition dans les dernières décennies.

a. Couplage de Sonogashira

La plus couramment utilisée de ces méthodologies, le couplage de Sonogashira (ou Sonogashira-Hagihara)^{29,30}, la réaction entre un acétylure de cuivre, formé in situ à partir de l'alcyne terminal et de sels de cuivre, et un halogénure aromatique, catalysée par le palladium en présence d'une base (Schéma 32), représente à lui seul presque 20% des réactions de formations de liaison carbone-carbone dans l'industrie pharmaceutique³¹, et la publication séminale de 1975 a été citée plus de 1600 fois³².



La présence des sels de cuivre permet de réaliser la réaction dans des conditions généralement douces, mais nécessite de travailler en excès d'alcyne, et en absence d'oxygène, pour limiter la dimérisation de l'acétylure de cuivre (couplage de Glaser)³³. De plus, le dérivé alcynylcuivreux est généralement celui permettant la réduction du palladium (II) en palladium (0). Dans le cas des iodures aromatiques et des bromures aromatiques appauvris en électrons, les principaux facteurs influençant la réactivité peuvent être résumés comme suit :

- La réaction est souvent conduite en utilisant la base azotée (pyrrolidine, NEt₃, etc...) comme solvant, mais d'autres solvants (acétonitrile, DMF, toluène...) ont été utilisés. Il est à noter que la présence de traces d'eau ne gêne pas la réaction, qui ne nécessite donc pas de solvants distillés ;
- Les bases azotées (HN(*i*-Pr)₂, NEt₃, pyrrolidine, DABCO...) ont été les plus employées, mais peuvent être remplacée par des carbonates (notamment K₂CO₃) ;

²⁹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467

³⁰ a) H. Doucet, J.-C. Hierso *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834

b) R. Chinchilla, C. Najera *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874

c) R. Chinchilla, C. Najera *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084

³¹ S.D. Roughley, A.M. Jordan *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451

³² Source : Web of Science

³³ (a) C. Glaser *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422

(b) C. Glaser *Justus Liebig Ann. Chem.* **1870**, 154, 137

- De façon générale, les substituants présents sur un iodure aromatique n'influencent pas, ou très peu, la réactivité. Il en va de même pour les bromures activés ;
- L'alcyne a un rôle prépondérant sur la réactivité. Celles portant des groupes attracteurs (par exemple CO₂R ou CF₃) posent des problèmes particuliers, notamment lorsqu'une base nucléophile est utilisée, qui permet des réactivités de types addition de Michael^{12a}. Les substituants particulièrement encombrants (par exemple Si(*i*-Pr)₃) peuvent nécessiter des températures de réaction plus élevées, des charges catalytiques plus importantes, et nécessitent parfois d'être introduits en excès important;
- Le sel de cuivre le plus couramment utilisé est l'iodure de cuivre, mais le chlorure et le bromure ont parfois fait leur apparition ;
- Les catalyseurs de palladium les plus fréquemment rencontrés sont [PdCl₂(PPh₃)₂] et [Pd(PPh₃)₄] (le premier est réduit *in situ* par l'alcyne de cuivre). De nombreux autres sources de palladium ([Pd₂(dba)₃], [PdCl₂(PhCN)₂]...) ont été utilisés en conjonctions avec d'autres ligands phosphorés. Les ligands triarylphosphines sont les plus utilisés, et très efficaces, mais les trialkylphosphines, notamment encombrées (P(*t*-Bu)₃, PCy₃) permettent l'obtention de meilleurs TON. Il est important de noter que la plupart des NHC ne permettent pas la réaction de couplage de Sonogashira. Cela a pu être expliqué par leur décomposition en présence de cuivre et de traces d'eau³⁴.

Le système catalytique mis au point par Sonogashira demeure l'un des plus utilisés à ce jour. Cependant, si cette réaction est très versatile, elle possède certaines limitations (excès d'alcyne, utilisation d'iodures aromatiques onéreux, sensibilité à l'encombrement stérique de l'alcyne...).

Les principales améliorations apportées l'ont été pour faciliter le couplage dans le cas des bromures et chlorures aromatiques, moins réactifs. De nombreuses pistes ont ainsi été explorées pour améliorer l'efficacité de la réaction.

Dans le cas des bromures aromatiques, les ligands de types trialkylphosphines encombrés³⁵ permettent de réaliser la réaction avec de très faibles charges catalytiques (jusqu'à 0.005% de palladium³⁶), et d'excellents rendements. Deux avantages notables de ces ligands est qu'ils sont commerciaux, et peuvent être stockés et utilisés sous forme de sels de phosphonium

³⁴ R.-Z. Ku, J.-C. Huang, J.-Y. Cho, F.-M. Kiang, K. R. Reddy, Y.-C. Chen, K.-J. Lee, J.-H. Lee, G.-H. Lee, S.-M. Peng, S.-T. Liu *Organometallics* **1999**, *18*, 2145

³⁵ T. Hundertmark, A.F. Littke, S.L. Buchwald, G.C. Fu *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729

³⁶ A. Köllhofer, H. Plenio *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1295

($R_3PH^+ BF_4^-$), qui sont stables vis-à-vis de l'oxydation³⁷. Ils sont également les seuls à permettre la réaction avec les chlorures aromatiques, même si dans ce cas les charges catalytiques doivent être largement augmentées, et les rendements sont inférieurs³⁸. Enfin, en contrôlant finement l'encombrement stérique autour du ligand, il est possible de contourner certaines limitations inhérentes au couplage de Sonogashira³⁹. Les ligands de type « NHC », usuellement utiles dans nombre de réactions catalytiques, se révèlent modérément efficaces⁴⁰. L'utilisation de ligands chélates permet l'obtention de rendements quantitatifs avec de faibles charges catalytiques^{41,42}.

Le cas des chlorures aromatiques mérite une mention particulière : pour ces substrats, l'addition oxydante dans la liaison Csp²-X est notoirement difficile, et la présence de cuivre permet à l'alcyne de réagir selon des voies réactionnelles parasites (homo-dimérisation, oligomérisation...).

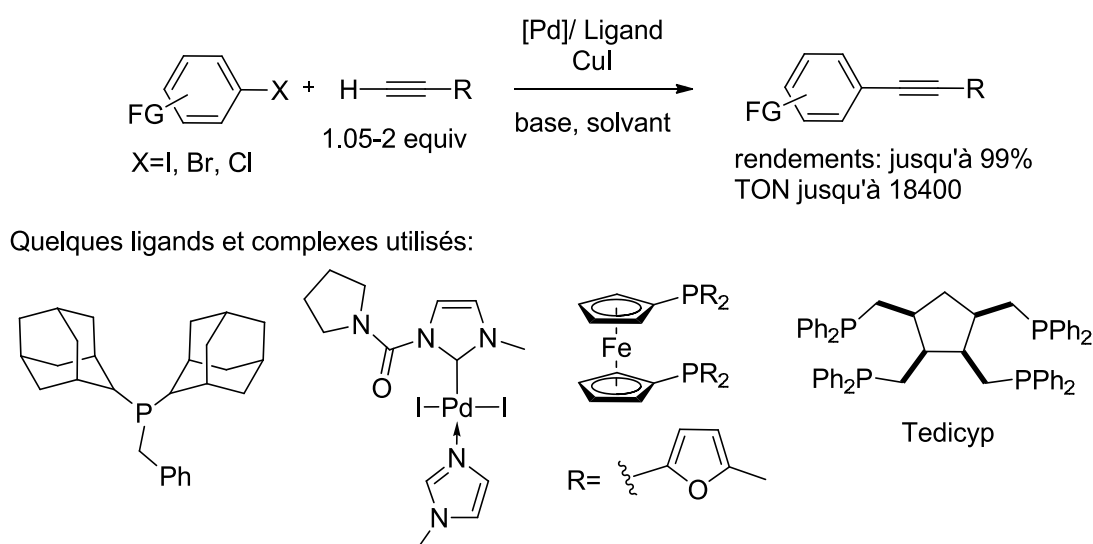


Schéma 33: Quelques systèmes catalytiques utilisés pour la réaction de Sonogashira

³⁷ M.R. Netherton, G.C. Fu *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295

³⁸ A. Köllhofer, T. Pullman, H. Plenio *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1056

³⁹ M. Schilz, H. Plenio *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2798

⁴⁰ R.A. Batey, M. Shen, A.J. Lough *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411

⁴¹ J.-C. Hierro, A. Fihri, R. Armadeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli *Tetrahedron* **2005**, 61, 9759

⁴² M. Feuerstein, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2235

b. Couplage de Heck-Cassar

La réaction de couplage entre un alcyne terminal et un halogénure ou un pseudo-halogénure aromatique a été proposée simultanément par Heck⁴³ et Cassar⁴⁴ dès 1975 (Schéma 34).

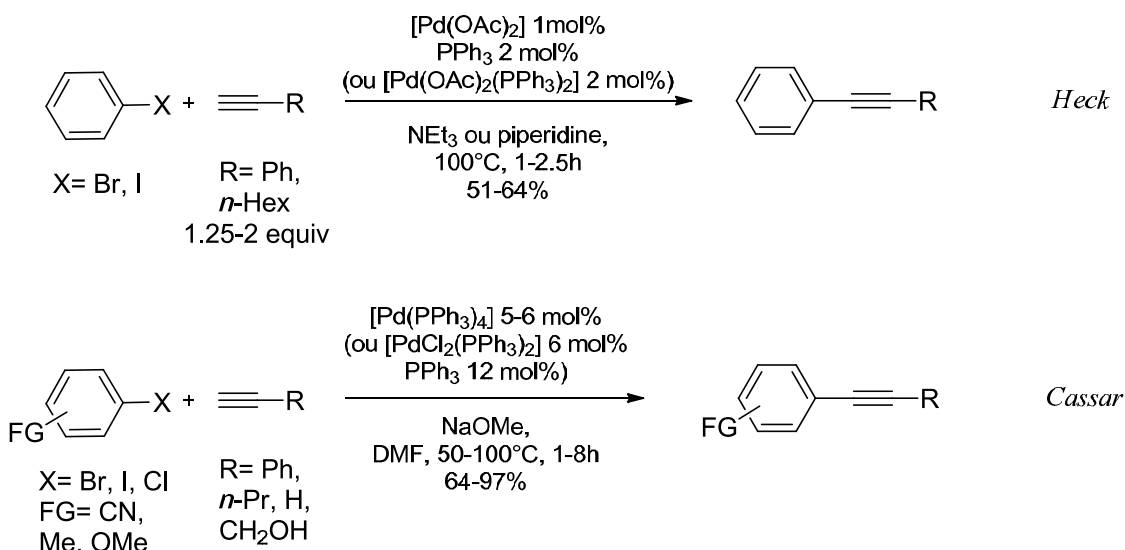


Schéma 34: Couplage de Heck et Cassar

Du fait de l'importance de la réaction de Sonogashira, cependant, cette réaction est souvent nommée « Couplage de Sonogashira sans cuivre ». Tout comme cette dernière, le couplage de Heck-Cassar a connu un développement important depuis son apparition, avec l'avènement de nombreuses améliorations permettant notamment une réaction efficace avec des substrats bromés, chlorés ou tosylés (Schéma 35).

Parmi les nombreux ligands utilisés pour cette réaction, il est à noter que les trialkylphosphines encombrées restent parmi les plus pratiques^{45,46}, étant efficaces et commercialisées. Le système le plus efficace pour le couplage des chlorures aromatiques a été mis au point par Buchwald, en utilisant le ligand X-Phos (dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine, **E**)⁴⁷, qui permet d'obtenir des TON importants, de l'ordre du millier. Ce système est également applicable aux tosylates aromatiques, mais avec de TON beaucoup plus faibles. Contrairement au cas de la réaction de Sonogashira, les

⁴³ H.A. Dieck, F.R. Heck *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259

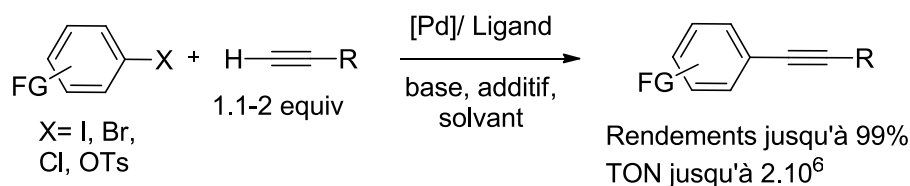
⁴⁴ L. Cassar *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253

⁴⁵ V.P.W. Böhm, W.A. Herrmann *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679

⁴⁶ C. Yi, R. Hua *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2535

⁴⁷ D. Gelman, S.L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5993

ligands NHC peuvent être utilisés pour le couplage de Heck-Cassar^{48,49}. Andrus a montré qu'un encombrement stérique important sur le NHC permettait d'obtenir de bons rendements et des TON acceptables, mais largement moins intéressants que les ligands trialkylphosphines. L'utilisation de ligands multidentes s'est révélée intéressante : ainsi, l'utilisation d'un ligand bis-pyridine a permis à Najera de réaliser des couplages hautement efficaces dans le NMP (TON jusqu'à 2 millions)⁵⁰, tandis que le ligand Tedicyp (**D**) permet le couplage avec les chlorures aromatiques avec une efficacité intéressante (TON jusqu'à 1500)⁵¹.



Quelques ligands et complexes utilisés:

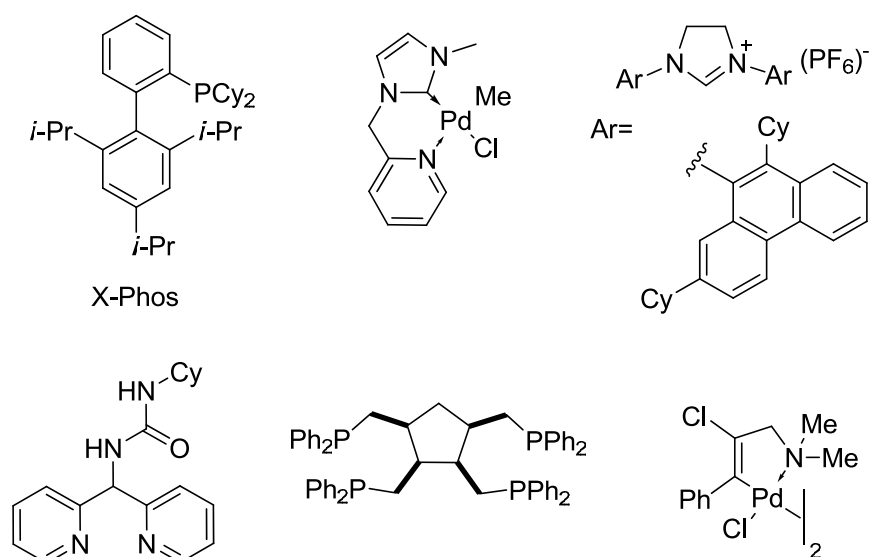


Schéma 35: Quelques systèmes catalytiques utilisés pour le couplage de Heck-Cassar

Certains palladacycles sont également utilisables, et permettent les réactions les plus efficaces : ainsi, le palladacycle issu de la chloropalladation du 3-(diméthylamino)-1-phényl-prop-1-yne, permet d'obtenir des TON de plusieurs dizaines de milliers d'unités⁵², ce qui en fait l'un des catalyseurs les plus actifs pour le couplage de Heck-Cassar.

⁴⁸ D.C. McGuinness, K.J. Cavell *Organometallics* **2000**, 19, 741

⁴⁹ Y. Ma, C. Song, W. Jiang, Q. Wu, Y. Wang, X. Liu, M.B. Andrus *Org. Lett.* **2003**, 5, 3317

⁵⁰ J. Gil-Molto, C. Najera *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4073

⁵¹ M. Lehmadi, H. Doucet, M. Santelli *Tetrahedron* **2005**, 61, 9839

⁵² C.S. Consorti, F.R. Flores, F. Rominger, J. Dupont *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 133

Najera⁵⁰ a également pu montrer que le ligand bis-pyridine **H** (Schéma 35) permettait le couplage de Heck-Cassar dans l'eau (au lieu du NMP), avec des TON élevés avec les bromures, et excellents avec les iodures (Schéma 36).

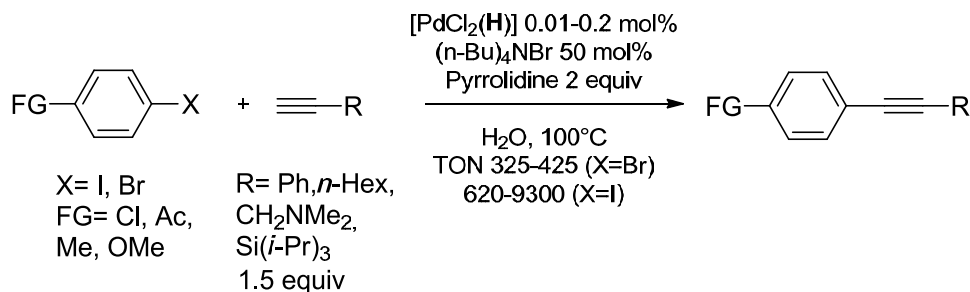


Schéma 36: Couplage de Heck-Cassar dans l'eau, à l'aide d'un ligand bis-pyridine

Afin de pouvoir réaliser cette réaction dans l'eau, Buchwald⁵³ a modifié le ligand X-Phos, lui attachant un substituant sulfonate permettant une meilleure solubilité dans ce solvant (Schéma 37). Dans ces conditions, les chlorures et les bromures aromatiques peuvent être couplés avec de bons rendements.

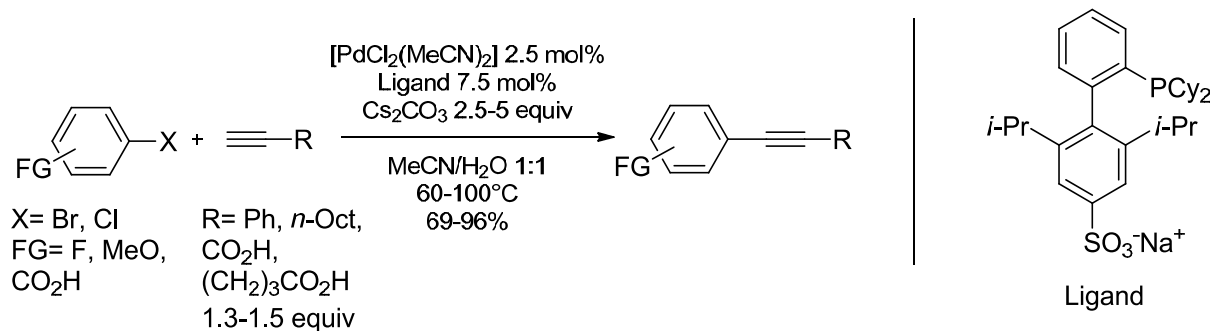


Schéma 37: Couplage de Heck-Cassar dans l'eau avec les chlorures et bromures aromatiques

Certains systèmes existent permettent le couplage sans ajout de ligand. Notons cependant que la présence dans ces systèmes de bases azotées ou d'additifs pouvant interagir avec les centres métalliques rend l'appellation « sans ligand » trompeuse. Parmi ces systèmes, le plus efficace a été proposé par Li⁵⁴, et utilise le DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane) comme base, qui pourrait également jouer le rôle de ligand faiblement coordonnant.

⁵³ K.W. Anderson, S.L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6173

⁵⁴ J.-H. Li, Y. Liang, Y.-X. Xie *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4393

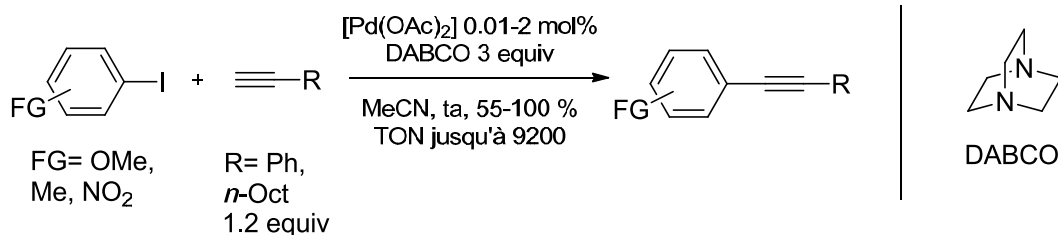


Schéma 38: Couplage de Heck-Cassar avec le DABCO

Finalement, un système intéressant, utilisant juste la pyrrolidine comme base, dans l'eau, a été proposé par Yang⁵⁵. Ce système n'utilise que le chlorure de palladium (II) comme catalyseur, et constitue donc un des systèmes les plus simples pour le couplage de Heck-Cassar (Schéma 39).

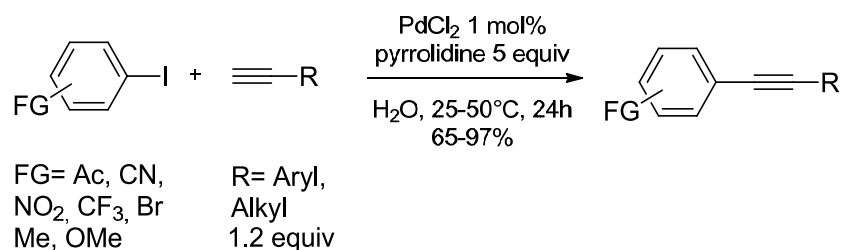


Schéma 39: Couplage de Heck-Cassar dans l'eau, sans ligand

c. Couplages catalysés par le Cuivre

Le prix élevé, et sans cesse croissant, du palladium a poussé les chimistes à chercher d'autres métaux permettant de le remplacer. La réaction de Castro-Stephens montrant qu'il était possible de coupler les halogénures aromatiques avec les acétylures de cuivre sans recourir à d'autres métaux de transition, il n'est pas étonnant que ce métal ait attiré l'attention. Ainsi, un certain nombre de méthodologies pour l'arylation des alcynes terminaux utilisant la catalyse au cuivre ont été décrites⁵⁶.

Le premier couplage de ce type a été rapporté par Miura⁵⁷ dès le début des années 1990. Dans cette réaction, seuls les iodures aromatiques donnent de bons rendements, les bromures, même activés, ne fournissant le produit désiré qu'avec un faible rendement. Il est également à noter que ni l'alcool propargylique, ni le propionate de méthyle ne réagissent.

⁵⁵ B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 391

⁵⁶ Pour une revue récente, voir : G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054

⁵⁷ K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4716

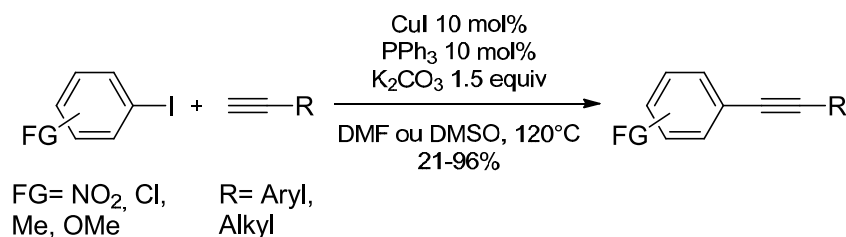


Schéma 40: Premier exemple d'arylation d'alcyne catalysé par le cuivre

L'utilisation du chauffage par microondes⁵⁸, avec ce système catalytique, a permis de largement réduire les temps de réaction (de plusieurs heures à quelques dizaines de minutes). De plus, l'addition de *n*-Bu₄NBr permet de réaliser cette transformation dans l'eau⁵⁹. Finalement, l'utilisation d'un solvant coordonnant⁶⁰ (NMP) ou d'un medium différent⁶¹ (polyéthylène glycol) a également été étudiée, et permettent le couplage sans ligand, dans le cas de la synthèse des diphenylacétylènes à partir des iodures aromatiques, toujours avec un chauffage utilisant les microondes.

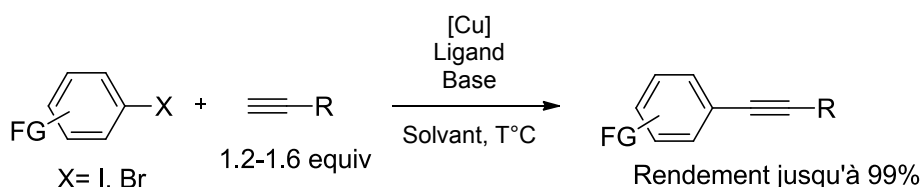
Cependant, la plupart des systèmes catalytiques proposés ensuite utilisent des ligands bidentes incluant au moins un atome d'azote (Schéma 41). De façon générale, ces méthodes nécessitent un chauffage vigoureux (entre 100 et 140°C), des charges importantes de catalyseur (10 à 20 mol%) qui peut être du cuivre (I) (CuI ou CuBr) ou du cuivre (II) ([Cu(OAc)₂]). Le proton et l'halogène issu respectivement de l'alcyne terminal et du partenaire aromatique est capté par une base, souvent du carbonate de potassium ou de césium.

⁵⁸ J.-X. Wang, Z. Liu, Y. Hu, B. Wei, L. Kang, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1937

⁵⁹ G. Chen, X. Zhu, J. Cai, Y. Wan *Synth. Commun.* **2007**, 45, 1355

⁶⁰ H. He, Y.-J. Wu *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3237

⁶¹ E. Colacino, L. Daïch, J. Martinez, F. Lamaty *Synlett* **2007**, 1279



Ligands utilisés:

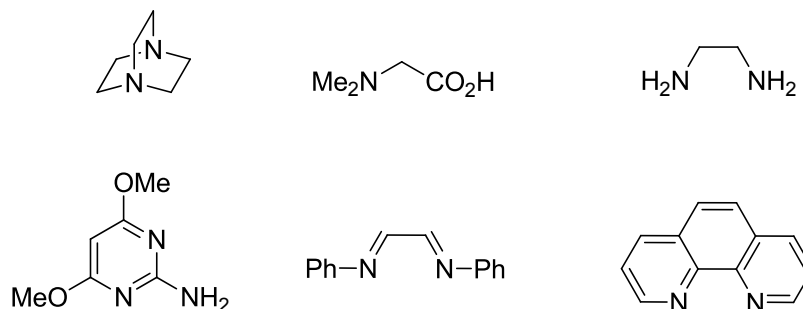


Schéma 41: Alcynylation catalysée par le cuivre : utilisation de ligands azotés

d. Autres métaux

Si le cuivre se présente comme une bonne alternative au palladium, les conditions réactionnelles utilisées sont souvent assez dures, notamment la nécessité d'un chauffage élevé (100 à 140°C). D'autres métaux de transition ont donc été étudiés pour l'alcynylation des dérivés aromatiques.

Le nickel est souvent utilisé comme une alternative moins onéreuse au palladium. Cependant, dans le cadre de l'alcynylation des aromatiques, peu d'exemples existent. Ainsi, Beletskaya⁶² a pu montrer que le complexe $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ permettait la formation de phénylacétylènes substitués en présence d'un cocatalyseur de cuivre (Schéma 42).

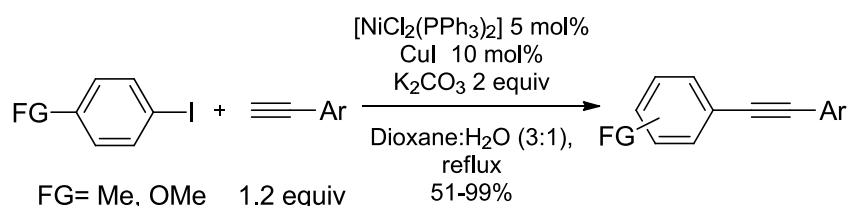


Schéma 42: Couplage de Sonogashira catalysé par le Nickel

Parmi les résultats les plus intéressants, l'usage de simples sels de Fer, proposé par Bolm⁶³, permet le couplage entre les iodures aromatiques et les alcynes terminaux. Cependant, cette

⁶² I.P. Beletskaya, G.V. Latyshev, A.V. Tsvetkov, N.V. Lukashev *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5011

⁶³ M. Carril, A. Correa, C. Bolm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4862

méthodologie nécessite une importante charge catalytique, de hautes températures qui ne peuvent être atteintes qu'en tube scellé (Schéma 43). La DMEDA peut être remplacée par PPh_3 ⁶⁴, et l'usage d'autres sources de fer (III) ($[\text{Fe}(\text{acac})_3]$), avec la 2,2'-bipyridine comme ligand, a également été décrit⁶⁵.

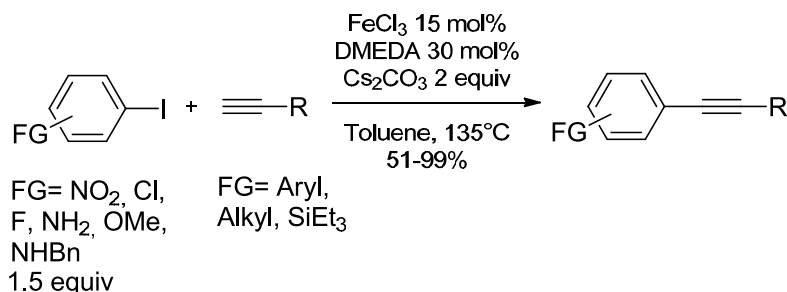


Schéma 43: Alcylation catalysée par le Fer

Il est possible d'utiliser avec le fer un cocatalyseur de cuivre⁶⁶. La réaction nécessite aussi de hautes températures. Il est à noter que dans ces conditions, l'omission des sels de fer résulte en une large baisse du rendement, tandis que la réaction en l'absence de sels de cuivre ne fournit pas même une trace du produit désiré. Ces derniers résultats tendent à indiquer une cocatalyse qui pourrait également être l'origine de la réactivité observée par Bolm et Bhanage (ci-dessus), la présence d'impuretés de cuivre dans les sources de fer, en quantités suffisantes pour permettre la catalyse, ayant déjà été tenue pour responsable de la réactivité dans le cas de certaines réactions utilisant ce dernier⁶⁷.

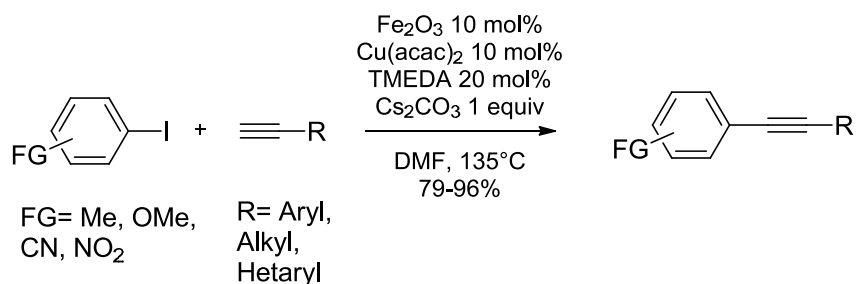


Schéma 44: Couplage de Sonogashira catalysé par le Fer

⁶⁴ D.N. Sawant, P.J. Tambade, Y.S. Wagh, B.M. Bhanage *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2758

⁶⁵ C. Pan, F. Luo, W. Wang, Z. Yu, M. Liu *J. Chem. Res.* **2009**, 478

⁶⁶ H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9061

⁶⁷ S.L. Buchwald, C. Bolm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5586

L'utilisation de sels d'argent est également possible⁶⁸. La réaction avec les iodures et les bromures activés aromatiques fournit l'alcyne avec de très bons rendements (Schéma 45), mais l'utilisation d'un bromure aromatique enrichi en électron résulte en une baisse significative de l'efficacité de la réaction. Si la formation d'un acétylure d'argent a été montrée comme étant possible, le mécanisme de cette réaction reste ambigu, car l'addition oxydante sur un centre Ag est peu probable. Cependant, les auteurs ont pu montrer que la contamination des diverses composantes du milieu réactionnel par des traces de palladium n'était *a priori* pas assez importante pour permettre une catalyse par des traces de ce métal.

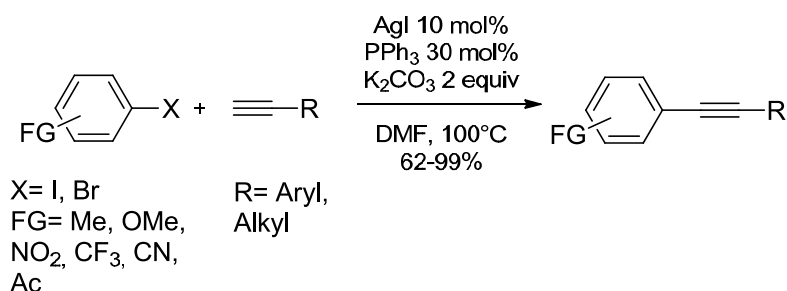


Schéma 45: Alcynylation catalysée par des sels d'argent

e. Méthodes sans métaux

Il est bien évident que l'alternative la moins onéreuse à l'utilisation de métaux de transition est l'absence de métaux. Certaines méthodologies récemment découvertes permettent en effet de se passer de métaux afin d'effectuer le couplage entre un électrophile aromatique et un alcyne terminal. En particulier, l'irradiation à une fréquence bien choisie (254 ou 310 nm) permet cette réaction⁶⁹. L'irradiation permet, en présence d'un sensibilisateur (acétone), d'obtenir un carbocation aromatique à partir d'halogénures d'aryle enrichis en électrons qui effectue ensuite le couplage avec des alcynes terminaux, mais également avec des alcynes protégés par un groupement TMS (Schéma 46). Notons toutefois que dans cette réaction l'alcyne doit être présent en très large excès.

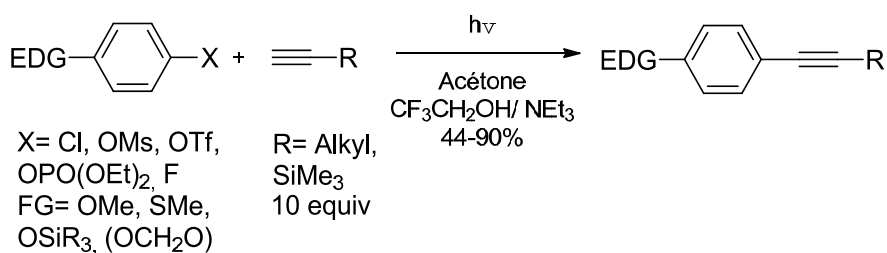


Schéma 46: Alcynylation par photoactivation

⁶⁸ P. Li, L. Wang, *Synlett* **2006**, 2261

⁶⁹ S. Protti, M. Fagnoni, A. Albini *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5675

L'utilisation de microondes a également été décrite comme permettant le couplage en l'absence de métaux⁷⁰. De plus, cette réaction peut être conduite dans l'eau, en un temps très court. Il est cependant difficile d'anticiper le résultat de la réaction sur un substrat donné, du fait de l'absence de tendances fortes dans les résultats décrits.

B. Réactions de couplage impliquant des nucléophiles aromatiques

Si la plupart des méthodologies pour former la jonction entre un cycle aromatique et un dérivé acétylénique utilisent le premier comme partenaire électrophile, il existe une approche alternative consistant en l'utilisation d'un dérivé électrophile de l'alcyne. Deux types de dérivés ont ainsi été utilisés : les thio-alcynes et les halo-alcynes.

1. Formation des dérivés d'alcynes électrophiles

La méthode de formation la plus évidente pour la formation des dérivés électrophiles d'alcynes passe par la formation de l'acétylure de lithium, auquel est ensuite ajouté un électrophile adéquat. L'acétylure peut être obtenu par déprotonation de l'alcyne terminal, mais également directement par le réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechel utilisé dans la réaction de Corey-Fuchs.

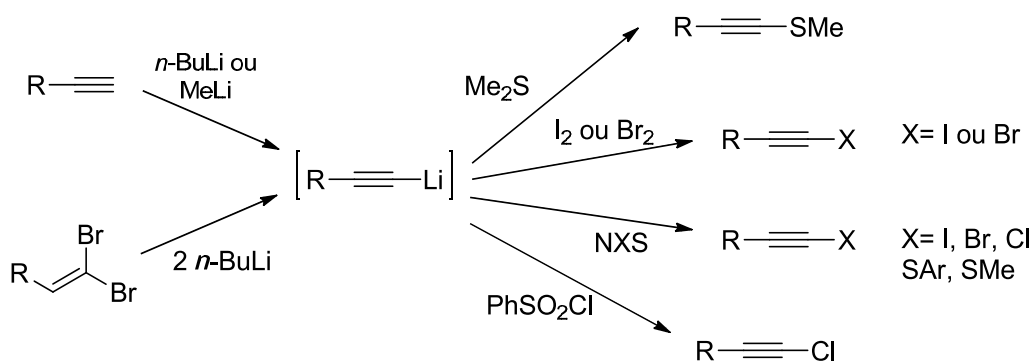


Schéma 47: Synthèse de dérivés acétyléniques électrophiles à partir de l'acétylure de lithium

Les haloalcynes peuvent également être obtenus aisément à partir des *gem*-dihaloaléfines, en utilisant un système base/solvant adapté. Plusieurs systèmes ont été mis au point, et cette transformation peut donc être effectuée de manière à tolérer une grande variété de groupe

⁷⁰ a) N.E. Leadbeater, M. Marco, B.J. Tominack *Org. Lett.* **2003**, 5, 3919

b) P. Appukkuttan, W. Dehaen, E. van der Eycken *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713

protecteurs et de groupes fonctionnels, en fonction de la base choisie. Si ces systèmes ont principalement été mis au point dans le cas des *gem*-dibromooléfines, du fait de la facilité de leur formation, une large proportion d'entre eux est également utilisable lorsque les atomes de brome sont remplacés par des atomes de chlore.

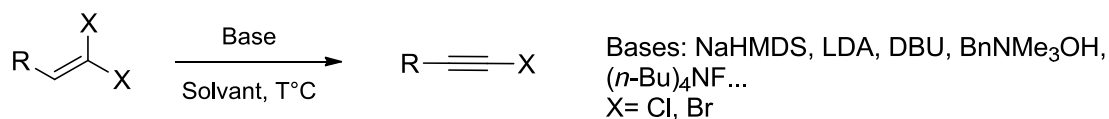


Schéma 48: Synthèse des bromoalcynes à partir des *gem*-dibromooléfines

Récemment, le groupe de Charrette⁷¹ a proposé une méthode simple et efficace pour la synthèse des iodoalcynes à partir des bromures benzyliques ou allyliques et de l'iodoforme (Schéma 49).

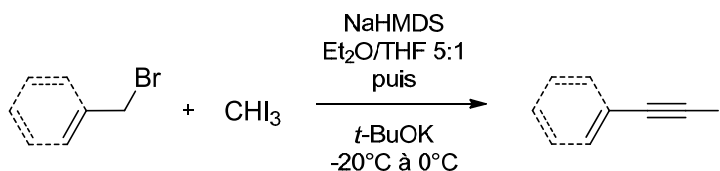


Schéma 49: Formation des iodoalcynes à partir de bromures activés

Finalement, les alcynes iodés et bromés sont accessibles en une étape, à partir des alcynes terminaux correspondant, par halogénéation par les N-halosuccinimides catalysée par le nitrate d'argent⁷². Cette méthode est de loin la plus douce et la plus simple à utiliser, et permet généralement d'obtenir l'haloalcyne désiré de façon quasiment quantitative.

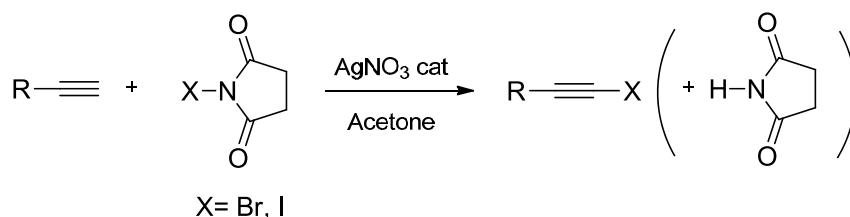


Schéma 50: Halogénéation des alcynes terminaux catalysé par l'argent

⁷¹ G. Pelletier, S. Lie, J.J. Mousseau, A.B. Charrette *Org. Lett.* **2012**, 14, 5464

⁷² H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert *Angew. Chem.* **1984**, 96, 720

2. Réactions impliquant un nucléophile stœchiométrique

Si les réactions de couplages impliquant des dérivés électrophiles d'alcynes et des nucléophiles stœchiométriques ont été parmi les premières à être découvertes, les nucléophiles aromatiques n'ont que rarement été utilisés. Cependant, les dernières décennies ont vu l'avènement de quelques méthodologies utiles à partir, principalement, de dérivés aromatiques du cuivre, du magnésium, du bore, et du zinc.

a. Couplage avec les Thioalcynes

Le groupe de Liebeskind⁷³ a étudié la possibilité d'utiliser des thioalcynes aliphatiques (R= Méthyle) ou aromatique (R= *para*-Tolyle) dans des réactions de couplages avec des acides boroniques, en utilisant la catalyse au palladium conjointement avec un additif stœchiométrique de cuivre (Schéma 51). Dans cette réaction, il est nécessaire d'utiliser l'acide boronique et l'additif de cuivre (I) en égale quantité pour obtenir le produit désiré.

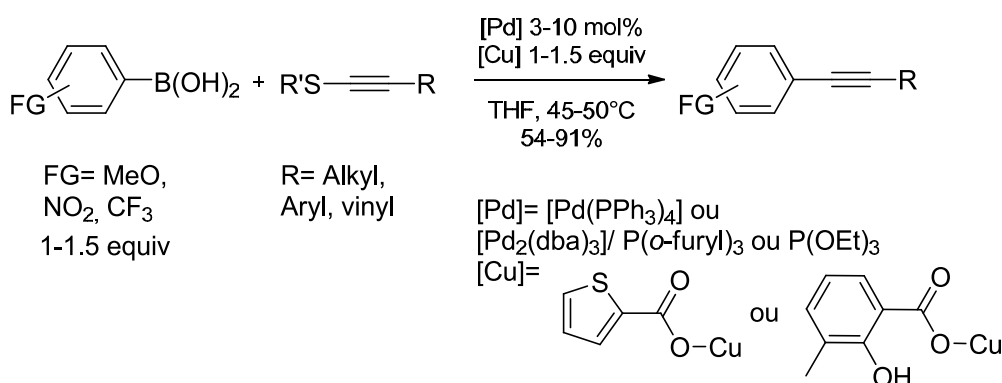


Schéma 51: Couplage entre les thioalcynes et les acides boroniques

Le couplage des thioalcynes peut être également effectué avec un partenaire organozincique⁷⁴. Dans ce cas, des alcynes thiométhylés sont utilisés, et le catalyseur est obtenu *in situ* à partir d'acétate de palladium (II) et du ligand DPE-Phos (Schéma 52).

⁷³ C. Savarin, J. Srogl, L.S. Liebeskind *Org. Lett.* **2001**, 3, 91

⁷⁴ L. Melzig, J. Stemper, P. Knochel *Synthesis* **2010**, 2085

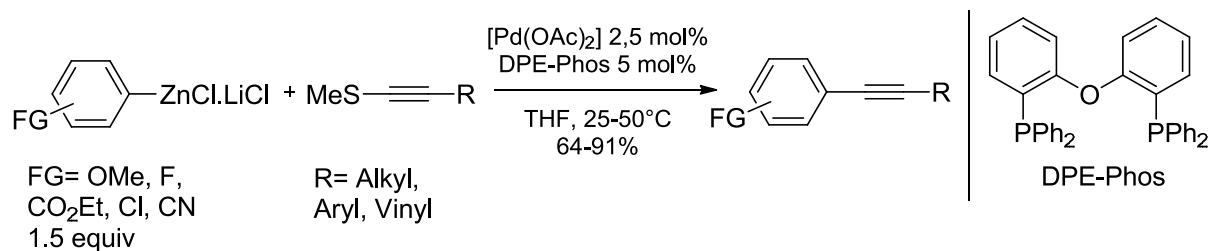


Schéma 52: Couplage entre les thioalcynes et les organozinciques

b. Couplage avec les haloalcynes

Si les haloalcynes ont très tôt été utilisés pour des réactions de couplages croisés, leur utilisation dans les couplages avec des nucléophiles aromatiques est relativement récente, étant utilisés principalement dans des réactions avec des nucléophiles vinyliques ou aliphatiques. Cependant, le groupe de Negishi^{3,75} avait exploré cette possibilité dès la fin des années 1970, réalisant le couplage entre un iodoalcyne et un arylzincique utilisant le palladium comme catalyseur (Schéma 53).

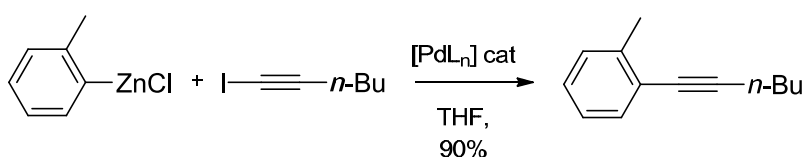


Schéma 53: Premier exemple d'utilisation d'un haloalcyne dans une réaction d'arylation

La plupart des méthodologies se sont cependant focalisées sur l'utilisation des acides arylboroniques, ceux-ci étant stables et souvent commerciaux, et d'un usage largement répandu. Ainsi, il est possible de coupler ces nucléophiles avec des bromo- ou iodoalcynes⁷⁶, en présence d'une base et d'un catalyseur de palladium (Schéma 54).

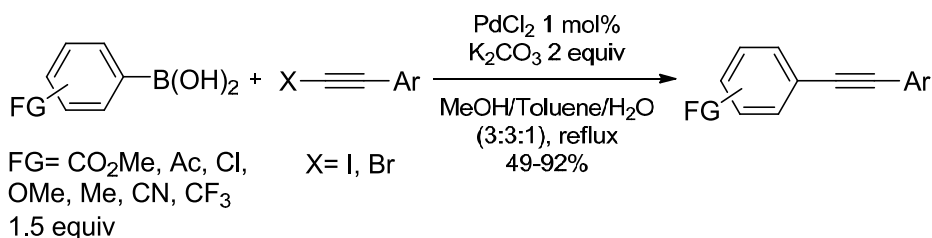


Schéma 54: Couplage d'acides boroniques avec le haloalcynes catalysé par le palladium

⁷⁵ A.O. King, Travaux de thèses non publiés, Université de Syracuse, Rochester, NY, 1979

⁷⁶ a) Y. Shi, S. Li, J. Liu, W. Jiang, L. Sun *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3626

b) Y. Shi, S. Li, J. Liu, W. Jiang, L. Sun *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25, 514

Il a également été démontré que le couplage des acides boroniques avec les iodo- et bromoalcynes était possible dans des conditions plus simples et douces⁷⁷ : ainsi, une large variété d'haloalcynes, incluant des haloalcynes portant des groupes électroattracteurs, pouvaient être couplées à température ambiante, avec des acides arylboroniques. De plus, cette réaction n'utilise que de faibles quantités de catalyseur et pas de ligand (Schéma 55).

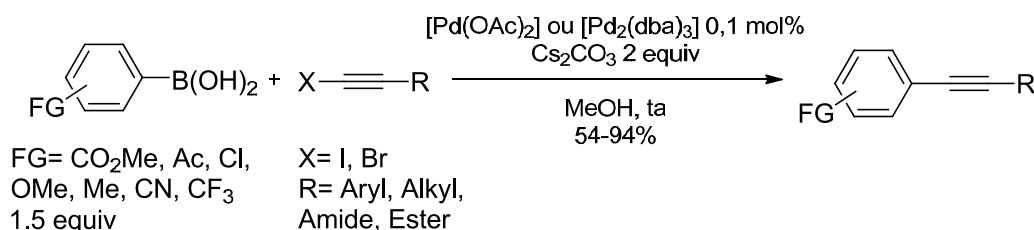


Schéma 55: Couplage de Suzuki-Miyaura avec les haloalcynes à température ambiante

Une méthodologie très utile permet le couplage entre divers réactifs de Grignard, dont des arylmagnésiens, avec les chloroalcynes⁷⁸. La catalyse est dans ce cas assurée par des sels de cuivre associés à la NMP comme ligand. Cependant, le Grignard doit dans ce cas être ajouté au goutte à goutte tout au long de la réaction pour permettre l'obtention de bons rendements (Schéma 56).

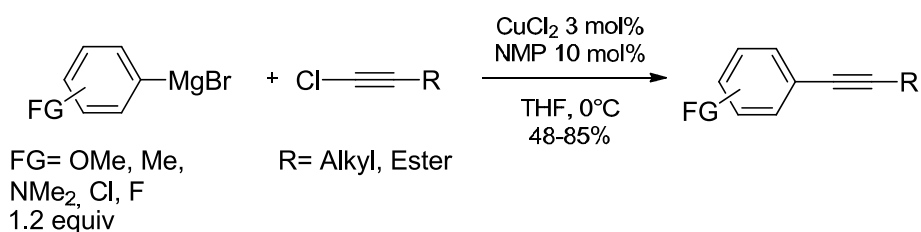


Schéma 56: Couplage de Kumada-Corriu avec les chloroalcynes catalysé par le cuivre

Les arylcupromagnésiens, formé par transmétallation depuis les arylmagnésiens correspondant, peuvent être couplés avec les bromoalcynes⁷⁹, en utilisant le fer comme catalyseur, à température ambiante, et sans ligand additionnel (Schéma 57).

⁷⁷ (a) J.-S. Tang, Y.-X. Xie, Z.-Q. Wang, J.-H. Li *Synthesis* **2011**, 2789

(b) J.-S. Tang, M. Tian, W.-B. Sheng, C.-C. Guo *Synthesis* **2012**, 541

⁷⁸ G. Cahiez, O. Gager, J. Buendia *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1278

⁷⁹ D. Castagnolo, M. Botta *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3224

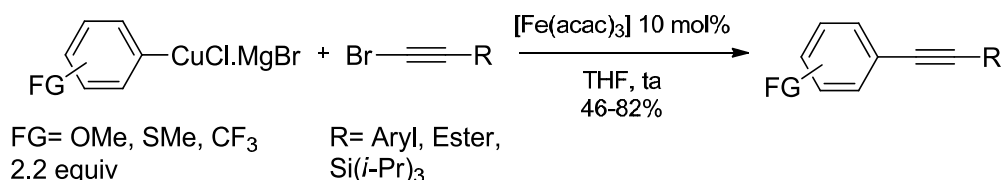
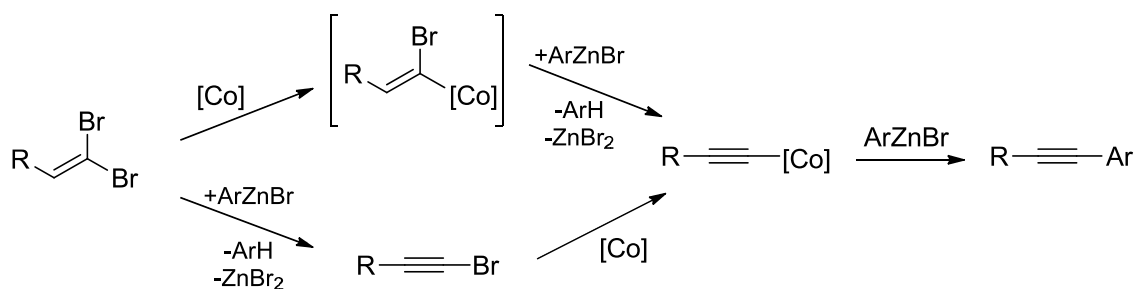


Schéma 57: Couplage avec les organocuprates catalysé par le Fer

II. Réaction de couplage catalysée par le Cobalt entre les arylzinciques et les bromoalcynes

L'étude de la réaction de couplage croisé entre les bromures d'arylzinc et les bromoalcynes est issue d'un projet où l'arylzincique serait couplé avec une *gem*-dibromooléfine. En effet, il est connu que ces espèces peuvent être couplés avec certains nucléophiles afin d'obtenir directement l'alcyne interne. Cette approche a été utilisée avec succès dans le cas de nucléophiles azotés ou phosphorés, mais également avec des nucléophiles carbonés⁸⁰. Selon le métal utilisé comme catalyseur, le nucléophile et les conditions précises de la réaction, plusieurs chemin réactionnels permettent d'expliquer la formation de l'alcyne interne.

Dans le système tel que nous l'envisagions, l'organozincique pourrait être introduit en large excès et servir à la fois de partenaire de couplage et de base pour l'élimination d'un équivalent de HBr, soit directement à partir du substrat dibromé, soit à partir d'un intermédiaire vinyl-cobalt, par analogie avec le mécanisme dans certains couplages au palladium (Schéma 58).


 Schéma 58: Schéma réactionnel supposé pour la réaction avec les *gem*-dibromooléfines

⁸⁰ Pour une revue récente sur les réactions des *gem*-dibromooléfines, voir : G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344

Cependant, dans le cas où un arylzincique préparé grâce à la catalyse au cobalt et mis en présence d'une *gem*-dibromooléfine, le produit formé, plutôt que d'être le diphénylacétylène attendu, est le *trans*-stilbène correspondant (Schéma 59).

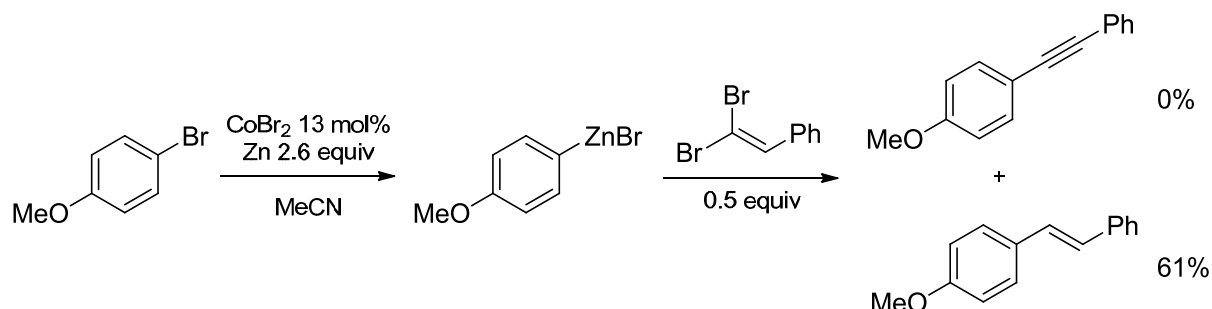


Schéma 59: Réaction du bromure de *p*-anisylzinc avec le β,β-dibromostyrène

Si cette réaction paraît intéressante en soi, la perte des deux atomes de brome, et les rendements somme toute moyens obtenus en limite l'utilité. Après avoir tenté une large variété de modification pour soit obtenir le tolène attendu, soit améliorer le rendement, soit réaliser le couplage d'un des atomes de brome sans pour autant cliver le second, nous nous sommes intéressés à la réaction avec l'un des intermédiaires postulés pour cette réaction : le bromoalcyne.

A. Optimisation des conditions réactionnelles

De fait, lorsque le même arylzincique est mis en présence du 1-bromo-2-phénylacétylène, à température ambiante, le tolène attendu est obtenu avec un rendement moyen, mais encourageant, de 48%.

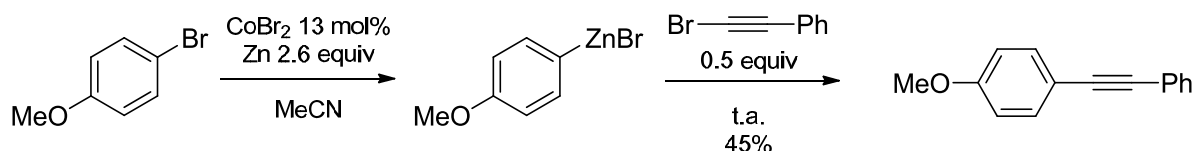
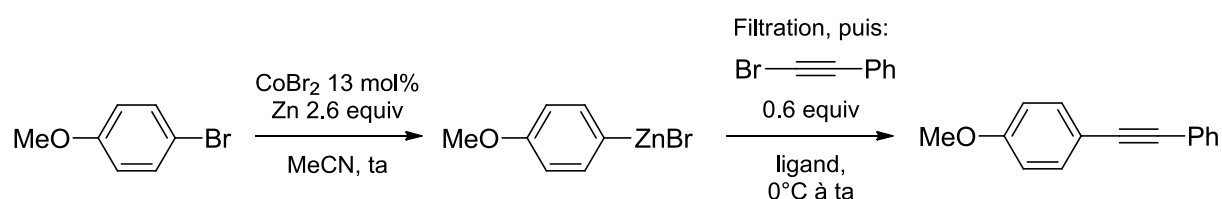


Schéma 60: Réaction du bromure de *p*-anisylzinc avec le 1-bromo-2-phénylacétylène

Sachant que la réaction était possible, restait alors à obtenir un rendement acceptable pour l'obtention de ce type de produit.

Le fruit de ce travail d'optimisation est présenté dans le Tableau 2. Tout d'abord, la diminution de l'excès d'arylzincique est possible sans aucune perte de rendement, mais seulement jusqu'à un certain point : si la quantité de nucléophile introduite est trop faible, le bromoalcyne tend à dimériser rapidement (entrée 1, à comparer avec le Schéma 60). L'élimination de l'excès de zinc utilisé lors de la synthèse du zincique, possible par simple filtration du mélange réactionnel, permet d'augmenter le rendement de façon importante, en réduisant considérablement la quantité l'alcyne terminal produit par réduction de la liaison Csp-Br (entrée 2). Différents ligands ont ensuite été testés pour orienter la réaction vers le produit de couplage de façon plus efficace. Les ligands hétéroaromatiques azotés pyridine (entrée 3) ou 1,10-phenanthroline (entrée 5) permettent d'obtenir le produit de couplage avec de bons rendements. L'usage de la 2,2'-bipyridine (entrée 4), en revanche, conduit à la formation importante de produit de dimérisation de l'alcyne, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus dans notre laboratoire avec le β -bromostyrène⁸¹.



Entrée	Conditions	Rendement CPG
1	Sans filtration du zincique	48%
2	Sans ligand	57%
3	Pyridine (cosolvant)	78%
4	2,2'-bipyridine (13 mol%)	55%
5	1,10-phenanthroline (13 mol%)	79%
6	CoBr ₂ (1,10-phenanthroline) (10 mol%) ^a	79% ^b
7	PPh ₃ (26 mol%)	89% ^b
8	DPPE (13 mol%)	70%
9	PPh ₃ (26 mol%), réaction à t.a.	42%

^a La synthèse de l'arylzincique a été effectuée avec le complexe CoBr₂(L)

^b Rendement isolé

Tableau 2: Optimisation des conditions réactionnelles

L'utilisation de ligands phosphorés s'est cependant avéré des plus efficaces : la triphénylphosphine permet l'obtention du 4-méthoxy-diphénylacétylène avec un excellent

⁸¹ J. Berthe Travaux de stage de Master non publiés (2009)

rendement (entrée 7). De façon surprenante, si 2 équivalents de ce ligand (par rapport au cobalt) sont nécessaires à la réaction, l'utilisation d'un ligand bidenté proche (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane, dppe) ne permet pas l'obtention de rendements comparables (entrée 8). Finalement, l'importance de la température a pu être vérifiée : l'addition du bromoalcyne à température ambiante résulte en une baisse importante du rendement de la réaction (entrée 9).

Il est à noter que, dans le cas de la triphénylphosphine, le ligand doit impérativement être introduit après la filtration. En effet, la présence de triphénylphosphine durant la synthèse de l'arylzincique résulte en une proportion bien plus importante de produit d'homocouplage, et rend la filtration par les méthodes usuellement utilisées bien plus difficile.

B. Etendue de la réaction

Ayant établi les meilleures conditions pour la réaction de couplage (Schéma 61), nous avons exploré son étendue, et notamment la tolérance qu'elle montrait envers différents groupes fonctionnels.

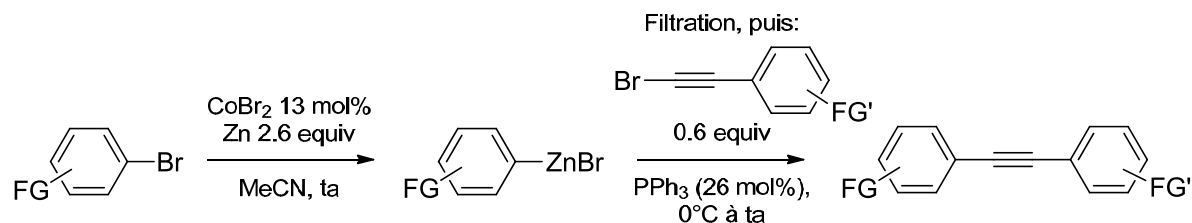


Schéma 61: Couplage entre les arylzinciques et les 1-bromo-2-arylacétylènes

1. Arylzinciques

Afin d'étudier l'influence des groupes fonctionnels présents sur l'arylzincique, un grand nombre d'arylzinciques fonctionnalisés ont été synthétisés et leur réaction avec le 1-Bromo-2-Phénylacétylène a été effectuée, dans les conditions décrite précédemment (Schéma 62), et résumées dans le Tableau 3.

Cette réaction se révèle particulièrement efficace pour les arylzinciques portant des groupements électro-donneurs (entrées 1 et 2). Ce résultat est peu surprenant, les arylzincique enrichis en électrons étant souvent les plus réactifs. Dans le cas du groupement thiométhyl (entrée 3), il est possible que la présence du soufre empoisonne le catalyseur, réduisant donc

le rendement. Les arylzinciques portant des groupements électroattracteurs permettent, eux aussi, l'obtention de bons rendements, malgré leur réactivité plus faible (entrées 4 et 5). Le même groupe fonctionnel introduit en position *para* ou *meta* permet la formation du tolane avec un rendement comparable (entrées 4 et 8).

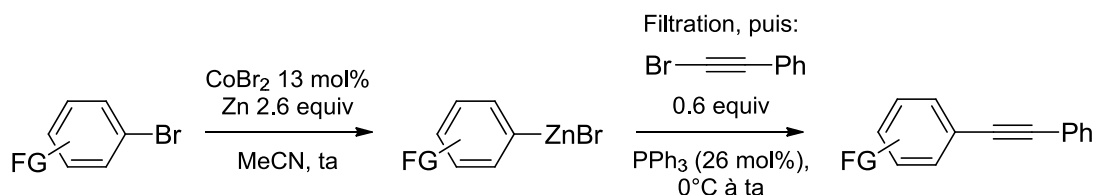


Schéma 62: Couplage entre les arylzinciques et le 1-Bromo-2-phénylacétylène

Entrée	Arylzincique (FG)	Produit	Rendement isolé (%)
1	4-MeO		89
2	4-AcO		88
3	4-MeS		58
4	4-NC		80
5	4-EtO ₂ C		77
6	2-MeO		75
7	2-NC		55
8	3-NC		75
9	4-CHO		48
10	3-thiophène		67

^a Rendements GC

Tableau 3: Etendue de la réaction: arylzinciques

L'introduction d'un groupe fonctionnel à la position *ortho* sur l'arylzincique a cependant un effet beaucoup plus important sur le rendement (entrées 6 et 7). En effet, les arylzinciques

ortho-substitués sont bien moins réactifs, et le bromoalcyne a alors tendance à réagir selon d'autres voies réactionnelles, fournissant une plus large proportion d'alcyne terminal et de 1,3-diynes que dans les autres réactions, ainsi que d'autres produits de plus haut poids moléculaire non identifiés, mais pouvant résulter de l'oligomérisation du motif acétylénique, abondamment décrite dans le cas des alcynes terminaux. Le cas de l'arylzincique portant une fonction aldéhyde (entrée 9) mérite une mention particulière : dans ce cas, le zincique est formé avec un rendement assez faible, si bien que la réaction de couplage est réalisée dans des conditions pratiquement stœchiométriques en cobalt. Le faible rendement obtenu indique une forte inhibition de la réaction par ce groupe fonctionnel.

2. Bromoalcynes

Après avoir étudié l'influence de l'arylzincique sur la réaction, nous nous sommes intéressés à l'influence des substituants présents sur le bromoalcyne (Tableau 4).

Les réactions avec le bromoalcyne portant un groupement méthoxy en *para* fournissent le diphenylacétylène souhaité avec un bon rendement, comparable à celui obtenu avec le 1-bromo-2-phénylacétylène dans les cas du bromure de *para*-tolylzinc (entrée 1). Le couplage avec un groupement attracteur sur le zincique conduit dans ce cas à une augmentation du rendement (entrée 2) : la présence d'un groupement électrodonneur sur l'électrophile semble le rendre moins réactif vis-à-vis des voies non-productives, et la moindre réactivité de l'arylzincique semble donc avoir moins d'influence.

La présence d'un groupement électroattracteur sur l'électrophile, le rendant plus réactif, cause une légère baisse du rendement dans le cas d'un arylzincique activé, dûe à une plus grande importance des réactions parasites du bromoalcyne (entrée 3). Cette baisse est plus notable lorsque l'arylzincique est rendu moins réactif soit par la présence d'un substituant électroattracteur en *para* (entrée 4), soit d'un substituant en *ortho*, sur l'arylzincique (entrée 5). Ce dernier exemple montre cependant un exemple intéressant de tolérance de groupement fonctionnel, le brome présent sur le bromoalcyne ne réagissant pas dans les conditions de la réaction. Finalement, un certain encombrement stérique reste toléré sur l'électrophile, la présence d'un groupement en *ortho* sur le bromoalcyne ne modifiant pas le rendement (entrée 6).

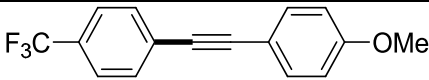
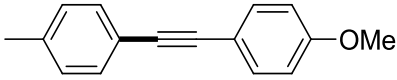
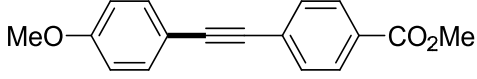
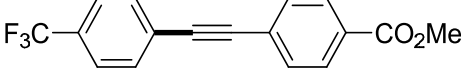
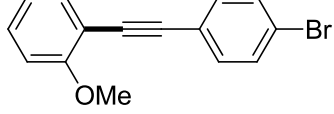

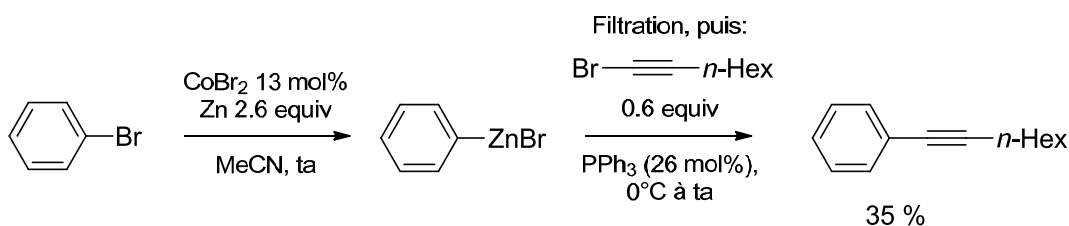
Entrée	FG	FG'	Produit	Rendement isolé (%)
1	4- F ₃ C	4-MeO		78
2	4-Me	4-MeO		81
3	4-MeO	4- MeO ₂ C		84
4	4- F ₃ C	4-MeO ₂ C		65
5	2-MeO	4-Br		66
6	2-Me	2-MeO		66

Tableau 4: Couplage entre les arylzinciques et les 1-bromo-2-arylacétylènes

C. Seconde génération de système catalytique : Optimisation

Après avoir exploré les possibilités ouvertes par notre nouvelle méthodologie pour les couplages entre les arylzinciques et les 1-bromo-2-arylacétylènes, nous nous sommes intéressés au cas des 1-bromo-2-alkylacétylènes. Le 1-bromooctyne a ainsi été mis en présence du bromure de *para*-anisylzinc, dans les conditions optimisées mises au point ci-dessus. Cependant, le système catalytique utilisant la triphénylphosphine comme ligand ne permet l'obtention de l'alcyne désirée qu'en faible rendement (Schéma 63).


 Schéma 63: Couplage avec le 1-bromooctyne en présence de PPh₃

Le couplage avec les 1-bromo-2-arylacétylènes ayant pu être réalisé également en utilisant la 1,10-phénanthroline comme ligand, cette méthodologie a été testée, et le couplage entre le phénylzincique et le 1-Bromooctyne a permis la formation du 1-Phényl-1-octyne, mais avec une proportion conséquente d'un sous-produit. L'analyse de la RMN ¹H du brut réactionnel a

permis de déterminer qu'il s'agissait du produit d'arylzincation du phénylacétylène nouvellement formé (voir chapitre 2), dû à la présence dans le milieu d'un excès d'arylzincique. La réduction de cet excès au minimum a permis d'obtenir le 1-Phényl-1-octyne avec un très bon rendement (Schéma 64).

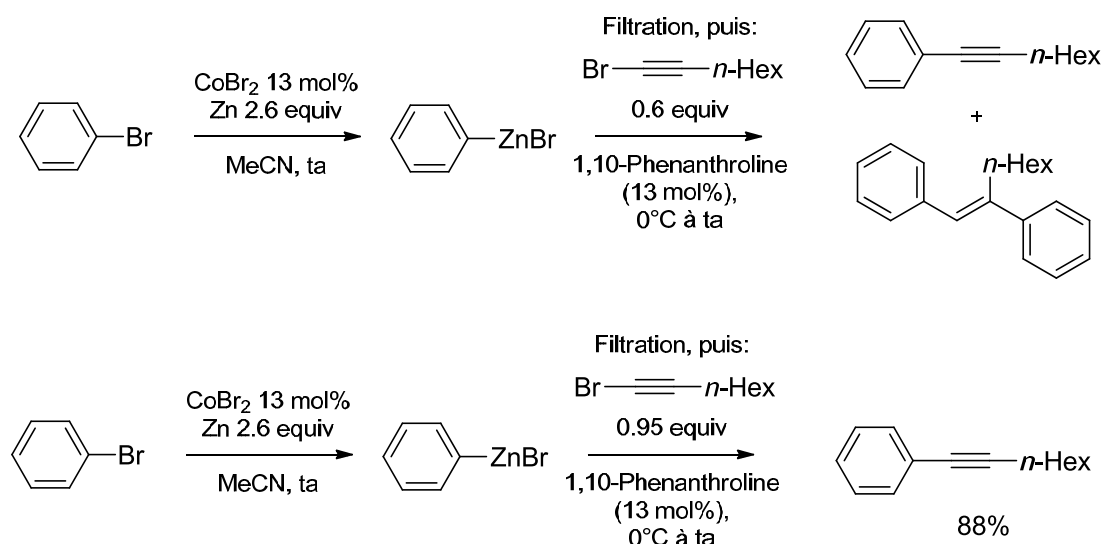


Schéma 64: Couplage entre le bromure de phénylzinc et le 1-Bromo-octyne en présence de 1,10-Phénanthroline

Il avait été observé que la formation du zincique pouvait être réalisée à l'aide d'un complexe préformé de dibromo-(1,10-phénanthroline)cobalt (II) ($\text{CoBr}_2(\text{phen})$), moyennant quelques aménagements dans les conditions réactionnelles pour tenir compte de la solubilité relativement faible de ce complexe dans le solvant de la réaction. L'utilisation de ce complexe préformé, stable à l'air, donnant exactement le même résultat que l'ajout du ligand après filtration, ces conditions ont été adoptées pour le couplage entre les arylzinciques et le 1-bromo-2-alkylacétylènes (Schéma 65).

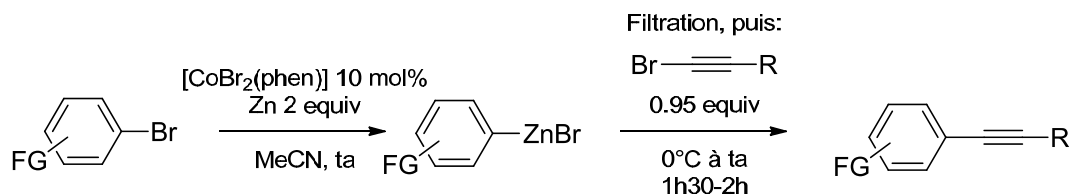


Schéma 65: Couplage avec les 1-bromo-2-alkylacétylènes, conditions optimisées

D. Etendue de la réaction

1. Bromoalcynes portant un groupement alkyl

L'étendue de cette réaction a ensuite été étudiée (Tableau 5). En particulier, il a pu être établi que ce couplage fournit des résultats remarquablement similaires pour les arylzinciques électroniquement neutres ou enrichis en électrons, mais également pour les groupements mésomères attracteurs introduits en position *meta* (entrée 5).

La présence d'un groupement encombrant en position *ortho* ralentit considérablement la réaction (6h avant consommation complète du bromoalcyne, contre 1h30 à 2h dans le cas du phénylzincique), mais n'influence que peu le rendement (entrée 3). Cela semble indiquer que, dans ces nouvelles conditions réactionnelles, le bromoalcyne ne subit que très peu de décomposition. En effet, la vitesse de disparition du bromoalcyne semble intimement liée à la réactivité de l'arylzincique, ce qui peut être dû à la réactivité intrinsèque du bromoalcyne, *a priori* moindre lorsque celui-ci porte un substituant aliphatique qu'aromatique, mais il ne peut être exclu que le complexe utilisé se comporte différemment. Un groupement incluant des hétéroatomes en *ortho* sur l'arylzincique conduit à un rendement largement plus faible, sans pour autant rallonger le temps de réaction, pour des raisons qui restent mal comprises (entrées 4 et 5).

De nombreux groupes fonctionnels sensibles ont pu être introduits sur le bromoalcyne : nitrile (entrée 6), chlorure (entrée 7), silyloxy (entrée 8) ou acétate (entrée 9), ainsi qu'un phthalimide (entrée 10). Il est notable que le ligand phénanthroline permet d'éviter l'empoisonnement du catalyseur lorsqu'un groupe soufré est présent sur l'arylzincique (entrée 11), et le même exemple indique une grande tolérance vis-à-vis de l'encombrement stérique présent sur l'alcyne, le 1-bromo-2-cyclohexylacétylène réagissant de manière tout à fait similaire au 1-bromo-1-octyne.

Entrée	Produit	Rendement isolé (%)
1		90
2		88
3		82
4		65
5		48
6		85
7		93
8		96
9		67
10		88
11		91
12		88

Tableau 5: Couplage avec les 1-bromo-2-alkylalcynes

Finalement, les chloroalcynes peuvent être utilisées sans aucune perte de l'efficacité de la réaction (Schéma 66). Cependant, ces substrats ne sont pas aussi aisément accessibles que leurs analogues bromés : les *gem*-dichlorooléfines sont plus difficiles à former que les *gem*-

dibromooléfines, l'halogénéation de l'alcyne terminal n'est pas possible avec le système nitrate d'argent/N-chlorosuccinimide, et la chloration de l'acétylure de lithium elle-même est plus difficile que dans le cas du brome ou de l'iode. Désireux de rester fidèles aux mêmes principes tant pour la synthèse des produits de départ que pour la synthèse des arylzinciques, notamment le fait de ne pas utiliser de bases d'une force supérieure à celle de l'arylzincique, nous n'avons pas cherché à étudier plus avant la réaction des chloroalcynes.

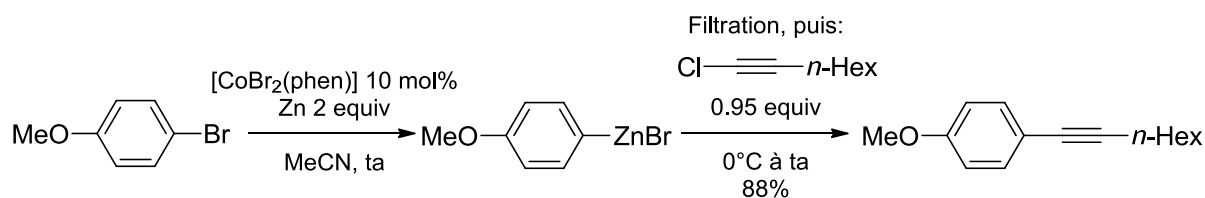
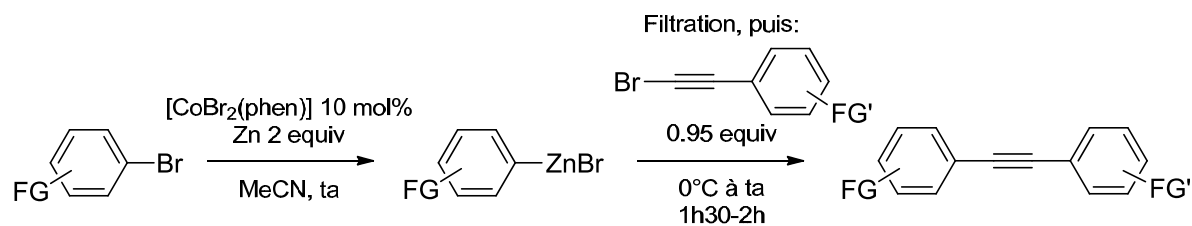


Schéma 66: Couplage avec le 1-Chlorooctyne

2. Bromoalcynes portant un groupement aryl

Le système utilisant la phénanthroline comme ligand est particulièrement pratique : en effet, le complexe $\text{CoBr}_2(\text{phen})$ est très simple à former, et semble stable à l'air (il ne perd pas de son activité catalytique après plusieurs mois de stockage sans précautions particulières). Le fait qu'il permette la synthèse de l'arylzincique et la filtration de la solution sans perte de rendement ou allongement de la durée de la réaction nous ont poussés à revisiter la réaction de couplage avec les bromoalcynes portant un groupe aromatique (Schéma 67, Tableau 6).

Dans ce cas, les rendements obtenus avec les arylzinciques enrichis en électrons sont bons, mais inférieurs à ceux présentés précédemment dans le cas d'un groupement donneur mésomère (Méthoxy, entrée 1, à comparer avec l'entrée 1 du Tableau 3), ou comparables dans le cas d'un groupement donneur inductif donneur (Méthyle, entrée 2, à comparer avec l'entrée 2 du Tableau 4). La réaction avec les arylzinciques appauvris en électrons est cependant plus efficace, notamment dans le cas d'un 1-bromo-2-arylacétylène portant un groupement attracteur (entrée 3, à comparer avec l'entrée 4 du Tableau 4). Là encore, de nombreux groupes fonctionnels peuvent être introduits sur le bromoalcynes ou l'arylzincique : ester (entrées 3 et 4), sulfone (entrée 5), chlorure, nitrile (entrée 6), fluorure, pinacol-borane (entrée 7). Le couplage est également efficace dans le cas d'un bromoalcyne portant un groupement hétéroaromatique (entrée 8).



Entrée	FG	FG'	Produit	Rendement isolé (%)
1	4-MeO	H		79
2	4-Me	4-MeO		80
3	4-F ₃ C	4-MeO ₂ C		95
4	4-EtO ₂ C	4-OMe		90
5	4-MeO ₂ S	2,3,5-Me ₃		92
6	4-Cl	4-CN		85
7	4-F	4-Bpin		88
8	4-F ₃ C	3-pyridine		78

Tableau 6: Couplage avec les 1-bromo-2-aryl-acétylènes catalysé par $\text{CoBr}_2(\text{phen})$

E. Limitations

Si la réaction de couplage entre les arylzinciques et les bromoalcynes fonctionne admirablement bien, il existe une famille de cas pour lesquels le produit désiré, le dérivé de phénylacétylène, n'est pas obtenu de façon satisfaisante. En effet, lorsqu'un arylzincique appauvri en électrons (par la présence d'un groupement attracteur mésomère (CO_2Et , CN) en para, ou attracteur inductif (CF_3) en meta ou para) est mis en présence d'un bromoalcyne

substitué par un groupement aliphatique peu encombré, un mélange de deux produits est obtenu, qui ne sont pas séparables de façon satisfaisante. Il a été cependant possible d'obtenir une faible quantité de chacun des deux produits, ce qui a permis leur identification. Si le produit majoritaire est bien le phénylacétylène désiré, le sous-produit est celui d'arylzincation (voir chapitre 2), c'est-à-dire un β -bromostyrène α -alkylé.

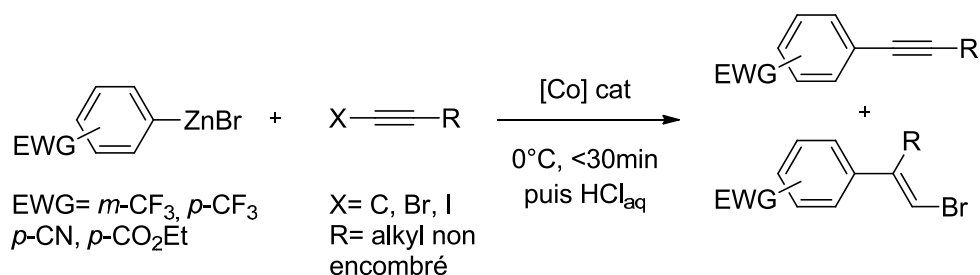


Schéma 68: Réaction des arylzinciques appauvris en électrons avec les haloalcynes

La réaction est rapide, et la totalité du bromoalcyne est consommé en moins de 30 minutes à 0°C : la réaction est donc plus rapide qu'avec des arylzinciques enrichis en électrons, pourtant généralement plus réactifs. Un arylzincique substitué en *ortho* par un groupe attracteur mésomère (nitrile), comme indiqué précédemment (entrée 5, Tableau 5), fournit le produit souhaité, mais avec un rendement médiocre. Un groupement CF₃ en *ortho*, s'il permet la réaction, ne réagit qu'extrêmement lentement, le bromoalcyne n'étant pas totalement consommé après une semaine à température ambiante. Il est également notable que la présence d'un groupement ester en position *meta* sur l'arylzincique permet le couplage de façon efficace, comme décrit ci-dessus (entrée 6, Tableau 5). Comme nous le verrons plus tard (chapitre 2), les arylzinciques substitués en *ortho* n'effectuent pas la réaction d'arylzincation sur les alcynes internes, ce qui explique que l'absence du sous-produit correspondant à cette voie réactionnelle.

Plusieurs ligands ont été testés afin d'orienter la réaction de manière totale vers l'un ou l'autre des produits, au vu de l'impossibilité d'une séparation efficace : les résultats varient entre un rapport de 3 pour 1 en faveur du produit de couplage au même rapport en faveur du produit d'arylzincation, mais sans jamais permettre l'obtention de l'un des deux produits de manière satisfaisante. De même, l'utilisation du chloroalcyne ou du iodoalcyne fournit exactement les mêmes résultats que le bromoalcyne.

F. Mécanisme proposé

En premier lieu, nous avons voulu nous assurer de la nécessité de la présence du cobalt dans le milieu réactionnel. A cette fin, nous avons réalisé la réaction entre le bromure de phénylzinc avec le 1-bromo-2-phénylacétylène et comparés les rendements obtenus par CPG (Schéma 69, Tableau 7).

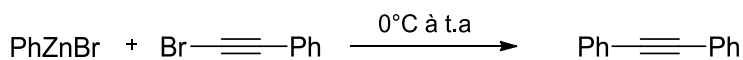


Schéma 69: Rôle du cobalt dans la formation du diphénylacétylène

Entrée	Préparation PhZnBr	Solvant	Ajout cobalt	Rendement CPG
1	Avec CoBr ₂	MeCN	non	70%
2	Avec CoBr ₂	MeCN/THF	non	63%
3	Commercial	MeCN/THF	non	0%
4	Commercial	MeCN/THF	10% CoBr ₂	57%

Tableau 7: Rôle du cobalt dans la formation du diphénylacétylène

Dans ce cas, l'arylzincique n'est disponible que comme une solution dans le THF, et la réaction est donc effectuée dans un mélange acétonitrile/THF (1:1), mais ne fournit pas le diphénylacétylène. Lorsque le même arylzincique est synthétisé en utilisant notre méthodologie, avec un catalyseur de cobalt, les rendements sont de 70% dans l'acétonitrile pur, et de 63% dans le mélange acétonitrile/THF (1:1). Finalement, lorsque l'arylzincique commercial est mis en présence de 1-bromo-2-phénylacétylène dans un mélange acétonitrile/THF (1:1), mais en ajoutant 10 mol% de CoBr₂, le diphénylacétylène est obtenu avec un rendement de 57%. Ceci prouve sans équivoque que le couplage n'est possible que lorsque le catalyseur de cobalt est présent dans le milieu, et la perte modeste d'efficacité lorsque la réaction est effectuée dans un mélange d'acétonitrile de de THF élimine la possibilité d'un effet du seul solvant.

Au vu des résultats, notamment dans le cas des arylzinciques appauvris en électrons, il est possible de proposer un mécanisme plausible pour la réaction utilisant le complexe CoBr₂(phen) (Schéma 70).

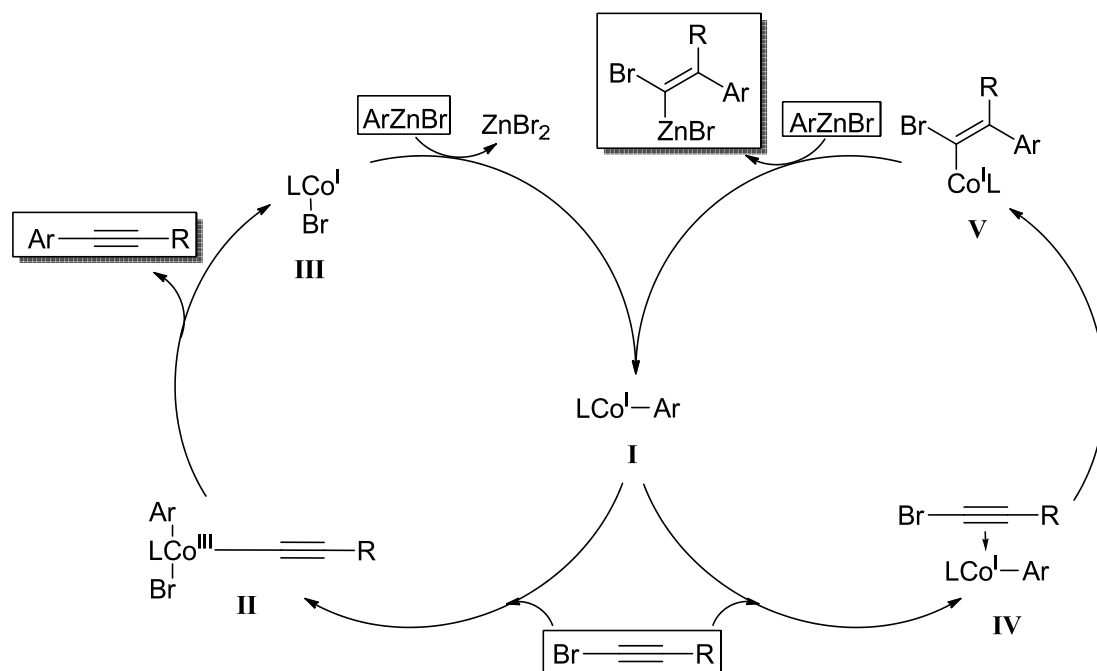


Schéma 70: Mécanisme plausible pour la réaction des Arylzinciques avec les bromoalcynes (L= 1,10-Phenanthroline)

Tout d'abord, il convient de noter que la nature du substituant présent sur le bromoalkyne (aromatique riche ou pauvre en électron, groupement alkyle plus ou moins encombré) n'influe quasiment pas sur la vitesse et le rendement de la réaction, et il peut être remplacé par l'iodoalkyne ou le chloroalkyne sans changement notable dans les rendements et vitesses de réaction. En revanche, la richesse électronique de l'arylzincique a une grande importance, avec, étonnamment, une réaction plus rapide dans le cas des arylzinciques appauvris en électrons, pourtant généralement moins réactifs. Ces deux constatations pourraient s'expliquer si le transfert du cycle aromatique depuis le zinc vers le cobalt intervient en premier (c'est-à-dire, avant l'addition oxydante dans la liaison Csp-Br), et représente l'étape cinétiquement déterminante. En particulier, cet intermédiaire peut évoluer vers le produit de couplage ou vers le produit d'arylzincation, ce qui n'est pas possible dans le cas où l'addition oxydante du cobalt dans la liaison Csp-Br interviendrait avant. De plus en supposant que l'intermédiaire arylcobalt est plus haut en énergie que l'arylzincique (ce qui semble être le cas, puisque la synthèse de l'arylzincique repose sur la transmétallation inverse), il serait également plus facilement accessible à 0°C dans le cas d'un aromatique portant un groupement attracteur stabilisant, ce qui permettrait d'expliquer la vitesse de réaction plus importante pour ces composés.

A partir de l'arylcobalt **I**, deux chemins réactionnels sont alors possibles : soit addition oxydante dans la liaison Csp-Br pour former le complexe **II**, qui est possible dans les deux

cas, mais plus favorable dans le cas d'un centre cobalt riche en électrons, comme dans le cas où l'aromatique est porteur d'un substituant donneur, soit chélation par la triple liaison, formant le complexe **IV**, ce qui serait favorisé dans le cas d'un arylcobalt appauvri en électron.

Dans la première voie, une rapide élimination réductrice à partir du complexe **II** fournit le phénylacétylène et un intermédiaire bromocobalt **III** qui, après transmétallation avec l'arylzincique, régénère l'arylcobalt **I**.

Dans la seconde voie, l'alcyne lié au cobalt dans l'intermédiaire **IV** s'insérerait ensuite dans la liaison Co-Csp² pour former un intermédiaire vinylcobalt **V**, suivi par une transmétallation avec l'arylzincique pour régénérer l'intermédiaire arylcobalt **I**.

Ces mécanismes se trouvent confortés par le fait que le bromoalcyne se décompose nettement moins rapidement en présence du complexe de cobalt réduit issu du complexe CoBr₂(phen), indiquant que l'addition oxydante est dans ce cas moins favorisée.

Dans le cas où la triphénylphosphine est utilisée comme ligand, l'addition oxydante semble beaucoup plus facile, et le bromoalcyne est rapidement consommé. Un mécanisme plausible, conforme à ce qui est usuellement accepté pour les couplages de Negishi, est montré dans le Schéma 71 .

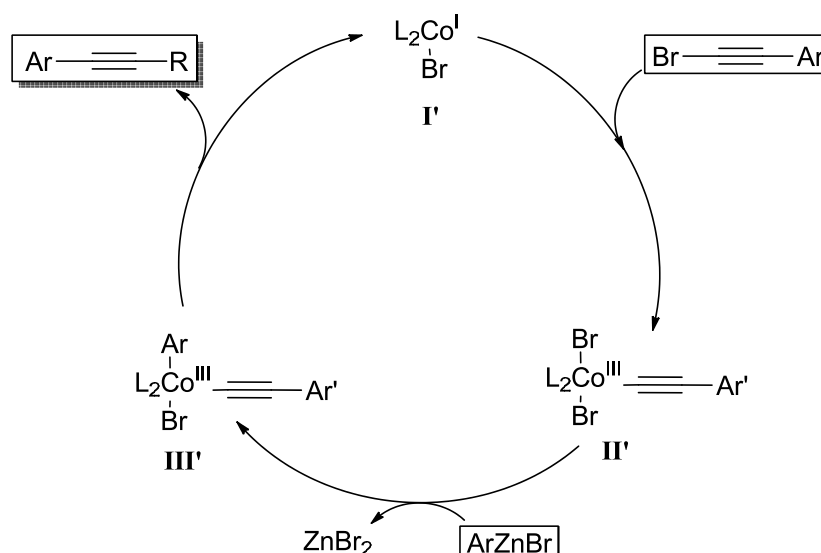


Schéma 71: Mécanisme plausible pour le couplage des arylzinciques avec les bromoalcynes (L= PPh₃)

Dans ce mécanisme, l'addition oxydante du complexe de cobalt **I'** dans la liaison Csp-Br fournirait l'intermédiaire **II'**, qui, après transmétallation avec l'arylzincique, forme

l'intermédiaire **III'**, d'où serait issu, par élimination réductrice, le diphénylacétylène. Dans ce cas, l'intermédiaire **II'** serait capable de réagir selon des voies alternatives, notamment dans le cas des arylzinciques les moins réactifs vis-à-vis de la transmétallation.

G. Extension de la réaction aux bromures d'alkylzinc

Les alcynes internes substitués par deux groupements alkyles sont des substrats plus difficiles à synthétiser par des réactions de couplage croisés. S'il est possible de les obtenir par substitution nucléophile en utilisant un acétylure métallique et une électrophile aliphatique adapté, cette réaction nécessite souvent des lithiens ou des magnésiens comme nucléophiles, avec toutes les limitations usuelles que ces composés induisent (température, groupes fonctionnels...). Devant l'efficacité de notre réaction de couplage au cobalt, nous avons tentés d'appliquer la catalyse au cobalt au cas des bromures d'alkylzinc, et de coupler ces derniers à des bromoalcynes aromatiques et aliphatiques.

De rapides premiers essais, en utilisant les deux systèmes décrits ci-dessus (avec $\text{CoBr}_2(\text{phen})$ et $\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$, nous ont permis de conclure qu'un certain excès d'organozincique (2 équivalents) était nécessaire à la conversion complète du bromoalcyne, et que le THF (dans lequel est vendu le bromure d'hexylzinc) était un solvant adéquat pour cette réaction. Le rôle du ligand a ensuite été étudié en utilisant les conditions décrites dans le Schéma 72.

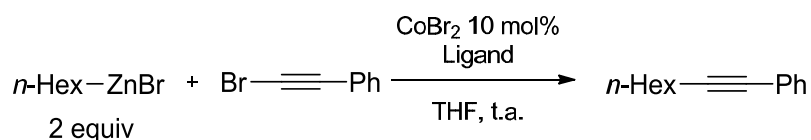


Schéma 72: Couplage croisé avec les bromures d'alkylzinc

Tout d'abord, la réaction sans ligand ne permet pas la formation de l'alcyne avec un rendement acceptable (entrée 1). La triphénylphosphine permet l'obtention d'un bon rendement en un temps assez court (entrée 2). L'utilisation de ligands bidentes azotés (1,1-phénanthroline et 2,2'-bipyridine), si elle permet la réaction, n'assure pas l'obtention de rendements intéressants (entrées 3 et 4). L'isoquinoline, dont la capacité à accélérer les réactions de couplages catalysées par le cobalt a été décrite par le groupe de Knochel, permet dans cette réaction une accélération de la réaction, mais au prix de son efficacité (entrée 5). Finalement, le 1,2-(diphénylphosphino)éthane (DPPE) permet la réaction avec un rendement moyen, dans un temps assez court (entrée 6).

Entrée	Bromoalcyne (R)	Ligand	Temps	Rendement ^a
1	Ph	Aucun	50 min	33 %
2	Ph	PPh ₃ (20 mol%)	40 min	91 %
3	Ph	Phen (10 mol%) ^b	55 min	73 %
4	Ph	Bpy (10 mol%) ^c	55 min	68 %
5	Ph	Isoquinoline (20 mol%)	20 min	55 %
6	Ph	DPPE (10 mol%)	30 min	45 %
7	<i>n</i> -Hex	Phen (10 mol%) ^b	1 h	30 %
8	<i>n</i> -Hex	Bpy (10 mol%) ^c	1 h	21 %
9	<i>n</i> -Hex	Quinoline (20 mol%)	55 min	22 %
10	<i>n</i> -Hex	PPh ₃ (20 mol%)	45 min	72 %
11	<i>n</i> -Hex	PPh ₃ (20 mol%) NMP (cosolvant)	2h	nd
12	<i>n</i> -Hex	DPPE (10 mol%)	1h	75 %
13	<i>n</i> -Hex	DPPE (10 mol%)	1h	85 % ^d

^a Rendement CPG vs Decane ; ^b CoBr₂(phen) préformé ; ^c CoBr₂(bpy) préformé ; ^d réaction à 0°C

Tableau 8: Optimisation du ligand pour le couplage avec les bromures d'alkylzinc

Dans le cas des bromoalcynes portant un groupe alkyle, les ligands hétéroaromatiques azotés, qui donnaient de très bons rendements avec les bromures d'arylzinc, ne permettent pas d'obtenir le produit souhaité de façon satisfaisante (entrées 7,8 et 9). En revanche, l'utilisation de la triphénylphosphine permet d'obtenir le produit avec un rendement intéressant (entrée 10). La NMP, souvent utilisée comme cosolvant dans les réactions des bromures d'alkylzinc, inhibe ici totalement la réaction (entrée 12). Cependant, le ligand phosphoré bidentate DPPE permet d'obtenir le produit de couplage avec un rendement correct (entrée 12). Effectuer la réaction à 0°C permet, dans ce cas d'obtenir un bon rendement (entrée 13).

Des conditions optimisées ont donc été obtenues pour le couplage entre les alkylzinciques et les bromoalcynes (Schéma 73).

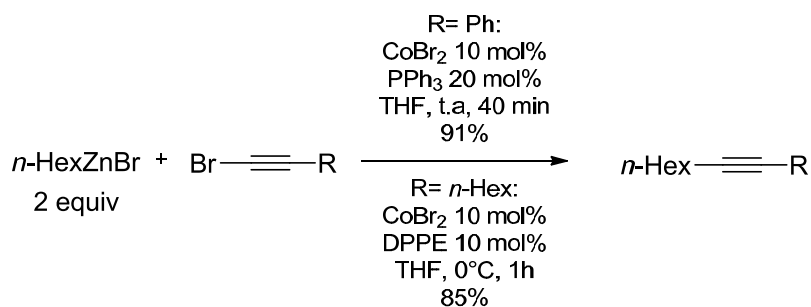


Schéma 73: Couplage avec les alkylzinciques, conditions optimisées

III. Conclusion et perspectives

En conclusion, une nouvelle méthode permettant la formation de dérivés de phénylacétylène a été développée. Cette méthode s'appuie sur la synthèse d'un arylzincique à partir d'un bromure aromatique et du zinc moléculaire, en présence d'une quantité catalytique de cobalt. Les espèces de cobalt réduit assurant la formation de l'arylzincique peuvent ensuite être utilisées pour assurer le couplage avec des bromoalcynes, substrats avantageux car aisément accessibles dans des conditions douces par une large variété de méthodes.

Les caractéristiques de la réaction sont les suivantes : la nature du substituant du bromoalcyne n'influe que très peu sur le rendement et la vitesse de la réaction, tandis que les substituants présents sur l'arylzincique ont, eux, une importance cruciale. En particulier, les arylzinciques substitués en ortho constituent de mauvais substrats, et ce quel que soit le bromoalcyne. Les arylzinciques appauvris en électrons ne peuvent être utilisés avec des 1-bromo-2-alkyl-alcynes peu encombrés, du fait de la compétition avec la réaction d'arylzincation de l'alcyne.

Il est intéressant de mettre en contraste ces caractéristiques avec les méthodes les plus utilisées pour l'arylation des alcynes, et en particulier le couplage de Sonogashira. Ainsi, notre nouvelle méthodologie semble être particulièrement efficace dans les cas où la réaction de Sonogashira est la plus problématique, c'est-à-dire dans le cas des bromures aromatiques riches en électrons, et dans les cas où l'alcyne est encombré. Si notre méthodologie nécessite la formation préalable d'un bromoalcyne, celui-ci est aussi aisément accessible que l'alcyne terminal correspondant, et dans des conditions plus douces que celles le plus souvent utilisés, à savoir la réaction de Corey-Fuchs. Notre méthodologie permet donc d'étendre les options ouvertes aux chimistes pour la formation de phénylacétylènes substitués, notamment dans le choix des groupes protecteur et l'ordre d'introduction des fonctionnalités.

Finalement, les observations expérimentales nous ont permis de proposer un mécanisme plausible, dont la particularité principale, le passage par un intermédiaire Cobalt(I)-Aryl a pu être exploitée pour expliquer d'autres résultats obtenus au laboratoire.

Chapitre 3 : Arylzincation des alcynes internes

I. Introduction, rappels bibliographiques

Les alcènes, ou oléfines, demeurent l'un des motifs les plus couramment rencontrés dans tous les domaines de la chimie. Leur obtention de façon simple a donc naturellement fait l'objet de très nombreuses recherches, pour preuve, pas moins de trois prix Nobel ont récompensés des chimistes ayant mis au point des méthodes efficaces pour l'obtention d'alcènes disubstitués (réaction de Wittig, réaction de Heck, métathèse des oléfines).

Cependant, l'obtention d'alcènes tri- ou tétrasubstitués demeure un défi synthétique important¹, l'utilisation de l'une des trois méthodologies sus-citées n'étant dans ces cas pas toujours efficace ou sélective. En effet, la principale difficulté réside alors dans la formation de la double liaison de façon régio- et stéréosélective.



Schéma 74: Styrènes et stilbènes

De nombreuses méthodologies ont été développées spécifiquement pour l'obtention d'alcènes trisubstitués. Nous nous focaliserons ici sur l'une d'entre elles : l'addition sur une triple liaison disubstituée d'un nucléophile organométallique, ou carbométallation des alcynes². Ainsi, le groupement carboné et le métal sont tous les deux greffés sur la triple liaison, permettant, dans le cas des alcynes internes, l'obtention de dérivés « vinylmétal » trisubstitués pouvant être fonctionnalisés en aval pour l'obtention de composés tétrasubstitués, ou alors hydrolysés pour fournir les alcènes trisubstitués.

¹ a) A.B. Flynn, W.W. Ogilvie *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698

b) E.-I. Negishi, Z. Huang, G. Huang, S. Mohan, C. Wang, H. Hattori *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474

² J.-F. Normant, A. Alexakis *Synthesis* **1981**, 841

La carbométallation peut se produire de deux façons : en *anti*, les deux parties du nucléophile étant introduites en *trans* sur la double liaison, ou en *syn*, les deux parties étant alors en *cis* sur l'alcène obtenu (Schéma 75).

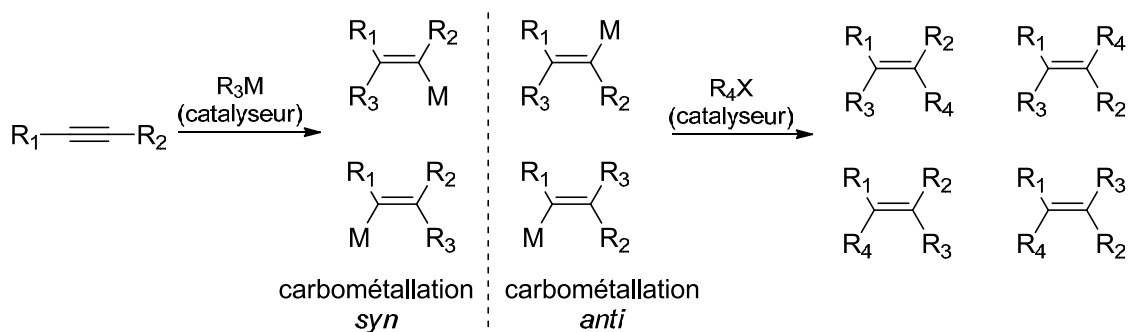


Schéma 75: Principe de la carbométallation des alcynes pour l'obtention d'alcynes tri- ou tétrasubstitués

Dans le cas des alcynes dissymétriques, quatre produits peuvent alors être obtenus. La sélectivité *syn* ou *anti* observée selon la nature du nucléophile utilisé réduisent le plus souvent ce nombre à deux, résultant de l'introduction du groupement carboné sur l'un ou l'autre des atomes de la triple liaison. Le problème de la régiosélectivité est le plus souvent contourné par l'introduction de groupes directeurs sur l'alcyne. Ces groupes peuvent, par leur encombrement stérique, leur influence électronique, ou leur capacité à se lier au métal introduit, orienter la régiosélectivité de la réaction.

A. Réactions avec les alcynes substitués par des groupements carbonés

1. Carbolithiations

Les organolithiens étant souvent les réactifs à partir desquels les autres espèces organométalliques sont formés (par transmétallation), leur utilisation pour des réactions de carbométallation est particulièrement utile, car elle permet d'éviter l'étape de transmétallation sus-citée. Les principaux obstacles à l'efficacité de cette réaction, outre les limitations usuelles dues à l'usage d'organolithiens, sont l'acidité des protons acétyléniques et propargyliques, et l'instabilité configurationnelle du vinylolithien formé. La carbolithiation est usuellement *anti*, et nécessite le plus souvent la présence de TMEDA, permettant d'activer le lithien en cassant les agrégats qu'il forme en solution. Si la présence d'un groupe directeur sur l'alcyne permet une réaction efficace et sélective, cette dernière n'est efficace qu'avec les

alcynes portant un aromatique³. Si ce groupe est remplacé par un groupement alkyle, l'allène issu de la déprotonation de la position propargylique est obtenu.

Des sels de fer (III)⁴ ont pu être utilisés pour catalyser la carbométallation d'alcynes portant un groupe directeur (ether ou amine) (Schéma 76). Dans ce cas, l'assistance anchimérique assure la régiosélectivité et le rendement de la réaction, tandis que la présence du métal de transition induit une sélectivité *syn*. L'espèce catalytiquement active supposée est un ate-complexe du fer.

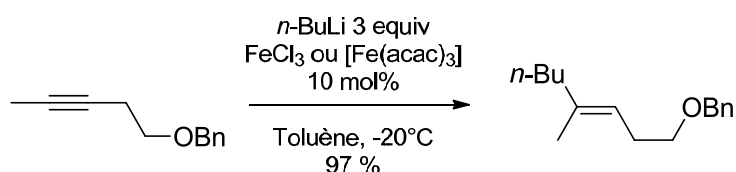


Schéma 76: Carbolithiation catalysée par le fer

L'étude plus approfondie de cette réaction a permis d'en étendre l'applicabilité aux alcynes ne possédant pas de groupes directeurs⁵, et aux aryllithiens⁶. Dans ces cas, la sélectivité *syn* a de nouveau été observée.

2. Carbomagnésiations

Les réactifs de Grignard ont longtemps été considérés comme adéquats pour réaliser la réaction de carbométallation. Seuls les alcools propargyliques réagissent de façon efficace avec les bromures d'allylmagnésium ou, avec un rendement plus faibles, avec les chlorures de vinylmagnésium⁷. La distance entre le groupe directeur et la triple liaison peut-être augmentée, et détermine la régiosélectivité, mais la réaction n'est efficace que lorsque l'allyl est introduit sur le carbone le plus proche de l'alcool (Schéma 77). L'utilisation d'autres Grignards (alkyle, aryle) est possible en utilisant le benzène chauffé au reflux comme solvant, mais les rendements restent limités (inférieurs à 60%), toujours avec les mêmes régio- et

³ L.-I. Olsson, A. Claesson *Tetrahedron Lett.* **1974**, 25, 2161

⁴ M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 621

⁵ E. Shirakawa, D. Ikeda, T. Osawa, S. Watanabe, T. Hayashi *Chem. Commun.* **2009**, 1885

⁶ E. Shirakawa, S. Masui, R. Narui, R. Watanabe, D. Ikeda, T. Hayashi *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9714

⁷ a) J.J. Eisch, J.H. Merkle *J. Organomet. Chem.* **1969**, 20, P27

b) F.W. von Rein, H.G. Richey Jr. *J. Organomet. Chem.* **1969**, 20, P32

c) F.W. von Rein, H.G. Richey Jr. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 41, 3777

stéréosélectivités⁸. Bien entendu, l'utilisation d'au moins deux équivalents de Grignard est nécessaire, le premier équivalent étant utilisé pour déprotonner l'alcool.

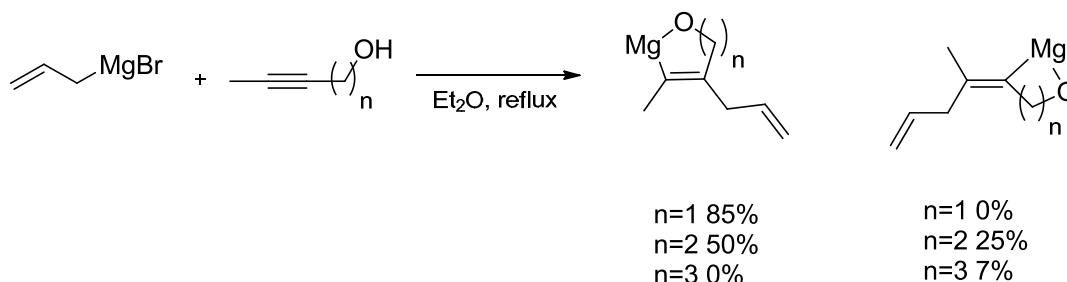


Schéma 77: Carbomagnésiation des alcynols

L'addition de sels de cuivre (I) comme catalyseur⁹ permet d'accélérer la réaction, et permet également d'utiliser un plus large éventail de réactifs de Grignard (alkyle, aryle, allyle) sans nécessiter de cosolvant ou de chauffage. La réaction se produit en *anti*, et reste restreinte aux alcools propargyliques (Schéma 78). Finalement, la réaction est largement plus efficace dans le cas des alcynes conjugués.

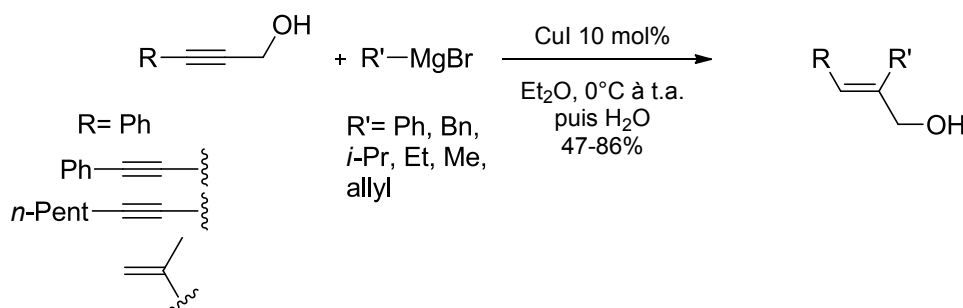


Schéma 78: Carbomagnésiation des alcools propargyliques catalysée par le cuivre

Plus récemment cette réaction a pu être exploitée pour la synthèse de dérivés d'intérêt pharmaceutiques, parmi lesquels le Vioxx¹⁰, le tamoxifène et certains de ses dérivés¹¹, ou encore le squelette carboné du taxane¹². De plus, d'autres applications à la synthèse de diènes¹³ ou de structures cycliques ont été proposées^{10,14}.

⁸ R. Mornet, L. Gouin *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 737

⁹ a) B. Jousseau, J.-G. Duboudin *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C1

b) J.-G. Duboudin, B. Jousseau *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 1

¹⁰ P. Forgione, P.D. Wilson, A.G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 17

¹¹ P.E. Tessier, A.J. Penwell, F.E.S. Souza, A.G. Fallis *Org. Lett.* **2003**, 5, 2989

¹² P. Forgione, P.D. Wilson, G.P.A. Yap, A.G. Fallis *Synthesis* **2000**, 921

¹³ a) T. Wong, M.J. Tjepkema, H. Audrain, P.D. Wilson, A.G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 755

b) P. Forgione, P.D. Wilson, A.G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 11

¹⁴ T. Kunz, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1958

L'utilisation d'une quantité catalytique de manganèse a permis à Oshima¹⁵ de réaliser la *syn*-allylmagnésiation des éthers d'alcools homopropargyliques (Schéma 79). Ceci permet de réduire l'excès de Grignard nécessaire à la réaction. La capture du vinylgrignard résultant de l'addition par des nucléophiles activés (aldéhydes, bromure d'allyle) permet d'obtenir des oléfines tétrasubstitués avec de bons rendements.

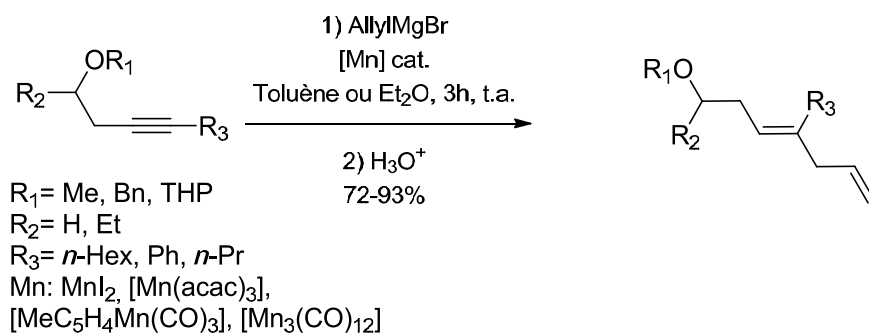


Schéma 79: Allylmagnésiation des éthers homoallyliques catalysée par le manganèse

Il est également possible, dans le cas d'éthers vinyliques ou allyliques, d'obtenir directement des polyoléfines par transfert intramoléculaire du groupement présent sur l'oxygène. De plus, dans le cas des alcyne substitués par un groupement aromatique portant un alcool benzylique ou un phénol en position *ortho*, la catalyse au manganèse¹⁶, mais également la catalyse au nickel¹⁷, permettent, respectivement, l'alkylmagnésiation ou la vinylmagnésiation de façon régiosélective (le magnésium est introduit sur la position proche de l'aromatique) et stéréosélective (*syn*).

La catalyse au fer, a également été rapporté, permettant la *syn*-addition de magnésiens aromatiques ou aliphatiques sur les alcools propargyliques ou homopropargyliques¹⁸. Cette réaction est notable car la régiosélectivité observée est opposée à celle usuellement obtenue, l'atome de magnésium étant introduit sur la position la plus proche de l'atome d'oxygène du substrat (Schéma 80). Les auteurs proposent l'implication d'un dérivé organo-fer pour expliquer cette régiosélectivité, par analogie avec le cas de la carbolithiation catalysée par le même métal, où la même stéréosélectivité est observée⁴.

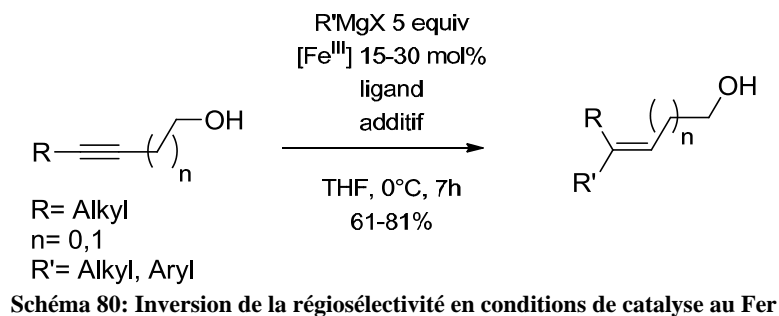
¹⁵ a) K. Okada, K. Oshima, K. Utimoto *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6076

b) J. Tang, K. Okada, H. Shinokubo, K. Oshima *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5061

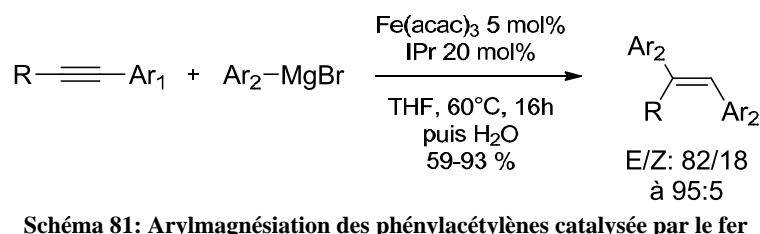
¹⁶ S. Nishimae, R. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 785

¹⁷ K. Murakami, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1066

¹⁸ D. Zhang, J.M. Ready *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15050

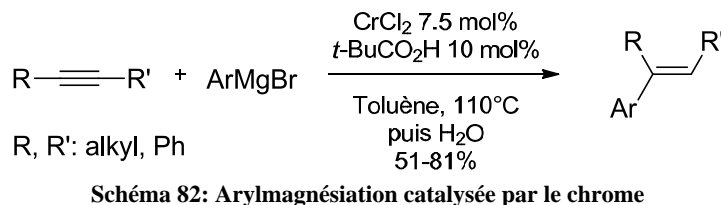


Cette réaction a ensuite pu être étendue à des alcyne ne présentant pas de possibilité d'assistance anchimérique, grâce à l'utilisation d'un ligand de type NHC¹⁹, mais uniquement dans le cas des phénylacétylènes, et avec une stéréosélectivité moindre (Schéma 81).



L'addition de sels de cuivre et d'un ligand trialkylphosphine a permis d'obtenir la *syn*-carbométallation sur des alcyne internes non activés²⁰, mais avec des rendements inférieurs.

Finalement, Oshima a pu constater que l'utilisation de sels de chrome comme catalyseurs, associés à un acide carboxylique, permettait la *syn*-arylmagnésiation des alcyne internes non activés²¹. La réaction est effectuée au reflux du toluène, et fournit le dérivé de styrène ou de stilbène régio- et stéréosélectivement, avec des rendements moyens à très bons (Schéma 82).



¹⁹ T. Yamagami, R. Shintani, E. Shirakawa, T. Hayashi *Org. Lett.* **2007**, 9, 1045

²⁰ a) E. Shirakawa, T. Yamagami, T. Kimura, S. Yamaguchi, T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17164

b) E. Shirakawa, D. Ikeda, S. Masui, M. Yoshida, T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 272

²¹ K. Murakami, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima *Org. Lett.* **2007**, 9, 1569

3. Carbocuprations

La carbocupration des alcynes est probablement la mieux connue des carbométallations. Elle possède l'avantage d'être exclusivement *syn*, fournissant un dérivé vinyl-cuivre de géométrie prévisible. Divers dérivés organiques du cuivre ont été utilisés : les organocuveux dérivés des réactifs de Grignard (ie RCu.MgX_2), par exemple, ont été utilisés par Normant, mais la majorité des cas décrits concernent la carbométallation des organocuprates (ie RCu(R')M). Dans les deux cas la réactivité dépend fortement de la nature du contre cation, et donc de la nature du composé organométallique utilisé pour leur formation.

a. Dérivés du cuivre formé à partir d'organolithiens

Dans le cas des organocuveux formés à partir des organolithiens (ie RCu.LiX , X= halogène, OR' , SR'' , Alcynyl), seuls la réaction sur l'acétylène²² et sur les alcynes terminaux²³ ont été décrites. Le cas des alcynes internes ne semble pas être synthétiquement utile, ne fournissant le produit qu'avec des rendements et des sélectivités très faibles.

L'addition d'un trialkylborane permet l'obtention de l'alcène trisubstitué après réaction du vinylcuivreux avec l'eau²⁴. La stabilité observée est généralement meilleure que celle observée dans le cas des vinylcuprates (voir ci-dessous) : certains des vinylcuivreux restent stable à température ambiante pendant plusieurs heures, mais aucune autre fonctionnalisation menant aux alcènes tetrasubstitués n'a été effectuée (Schéma 83).

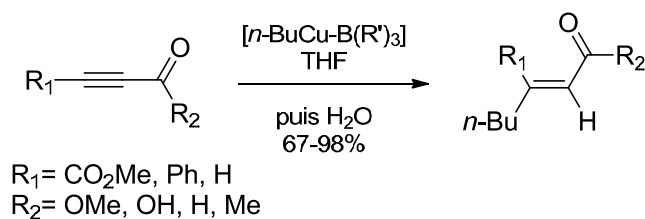


Schéma 83: Carbocupration en présence de trialkylboranes

Dans le cas des organocuprates de lithium, en revanche, les exemples sont plus nombreux. La réaction n'est efficace que dans l'éther, ou un mélange de solvant moins polaire (pentane/ether par exemple). Seuls les alkyls cuprates sont réactifs, et la réaction est de stéréosélectivité *syn*, quoique l'utilisation d'alkyls secondaires ou tertiaires conduise souvent

²² A. Alexakis, J. F. Normant, J. Villieras *Tetrahedron Lett.* **1976**, 28, 3461

²³ H. Westmijze, H. Kleijn, P. Vermeer *Tetrahedron Lett.* **1977**, 29, 2023

²⁴ Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1744

à un mélange d'isomères. La régiosélectivité n'est obtenue que dans le cas où un groupe directeur est présent sur l'alcyne. Ce groupe peut orienter la réactivité soit en différenciant la nature électronique des carbones de la triple liaison (alcynoates ou phénylacétylènes), soit en apportant une assistance anchimérique stabilisant le cuivre dans l'un des produits obtenus.

Le cas des alcynoates et de leurs dérivés a été abondamment étudiée, et ce dès la fin des années 1960²⁵. Dans ce cas, il s'agit d'une addition exclusivement *syn*, mais le vinylcuprate obtenu s'isomérisé facilement dès que la température s'élève, en passant par l'allénoate de cuivre, ce qui réduit les possibilités de post-fonctionnalisation. Cependant, cette méthodologie permet la préparation d'esters α - β insaturés avec d'excellents rendements (Schéma 84).

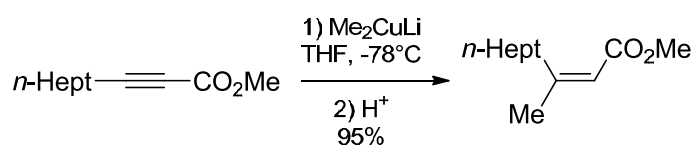


Schéma 84: Premier exemple de carbocupration d'alcynoates

Si un substituant halogène est présent sur la chaîne carbonée de l'alcyne, il a été observé que l'échange halogène-métal permettait la carbométallation intramoléculaire²⁶. Dans ce cas, la réaction n'est efficace que dans les cas où l'échange halogène-métal est favorisé par l'encombrement stérique du cuprate et par la réactivité de l'halogène (Schéma 85). Là encore, la composition exacte du solvant est un facteur important dans la répartition des produits obtenus.

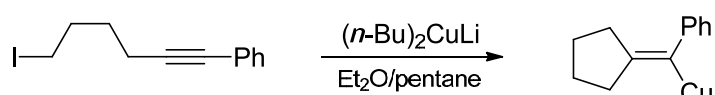


Schéma 85: Carbocupration intramoléculaire utilisant les cuprolithiens

Alexakis et Normant ont proposé d'utiliser les éthers ou les acétals comme groupe directeur^{27,28}. Dans ce dernier cas, la température peut-être plus élevée sans pour autant provoquer l'isomérisation. L'addition de THF permet la réaction du vinylcuivre obtenu avec des électrophiles activés (iodométhane, bromure d'allyle), mais la réaction avec des électrophiles carbonés non activés nécessite l'utilisation du HMPA comme additif, et permet

²⁵ E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1852

²⁶ J.K. Crandall, P. Battioni, J.T. Wehlacz, R. Bindra *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7171

²⁷ A. Alexakis, A. Commerçon, J. Villieras, J.F. Normant *Tetrahedron Lett.* **1975**, 27, 2313

²⁸ A. Alexakis, A. Commerçon, C. Coulentianos, J.F. Normant *Tetrahedron* **1984**, 40, 715

de former des acétals allyliques hautement substitués, tout en conservant la stéréochimie issue de la carbocupration (Schéma 86). Il est également possible, en présence de bromure de zinc (II), de réaliser un couplage catalysé par le palladium. Finalement, les homo- et hétérocuprates ($\text{RCu}(\text{Ot-Bu})\cdot\text{Li}$ et $\text{RCu}(\text{SPh})\cdot\text{Li}$) ont également été utilisés avec de bons rendements dans cette réaction.

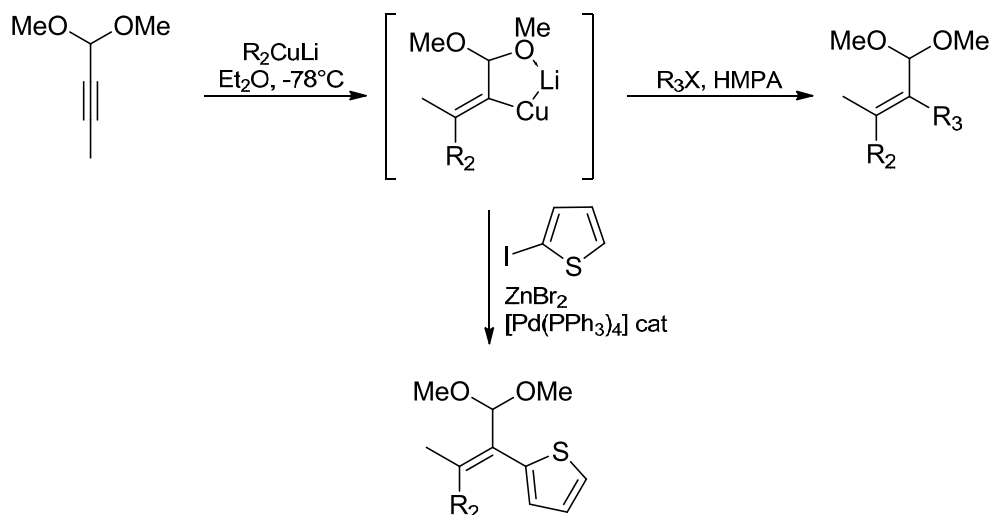


Schéma 86: Synthèse d'oléfines tétrasubstituées à partir d'acétals propargyliques

Dans le cas des alcynes substitués par un groupement perfluorés, il a été montré que la carbocupration était possible en utilisant des cuprates d'ordre supérieur²⁹. Dans ce cas, le groupe fluoré oriente la régiosélectivité de la réaction, et le vinylcuprate réagit ensuite avec divers électrophiles activés, fournissant des alcènes tétrasubstitués portant un groupement fluoré (Schéma 87). Par contre, le rendement est fortement réduit lorsque l'un des atomes de fluor en position propargylique est remplacé par un proton.

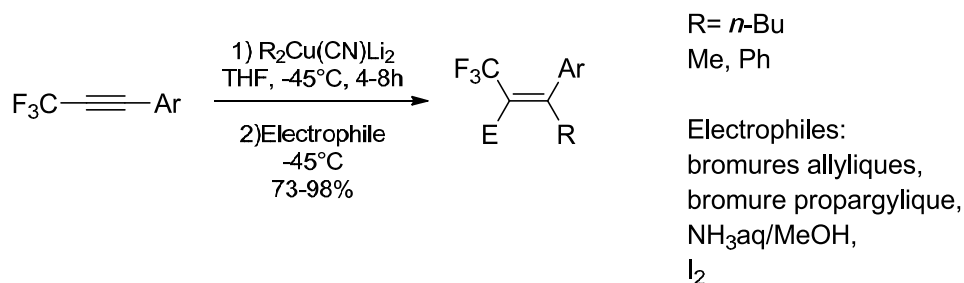


Schéma 87: Carbocupration des alcynes portant un groupement CF_3 avec les cyanocuprates

²⁹ T. Konno, T. Daitoh, A. Noiri, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka *Tetrahedron* **2005**, 61, 9391

b. Dérivés du cuivre formés à partir d'organomagnésiens

Lorsque les cupromagnésiens sont utilisés pour la carbométallation sur les alcynes internes, la réaction est plus difficile, et doit se faire à température ambiante³⁰. Dans ce cas, l'hydrocupration devient compétitive avec la carbométallation, et le vinylcuprate ne peut être obtenu qu'avec un rendement limité, et dans certains cas particuliers : seul le diphénylacétylène permet la réaction de *syn*-carbométallation, tandis que les alcools propargyliques permettent l'*anti*-carbométallation (Schéma 88).

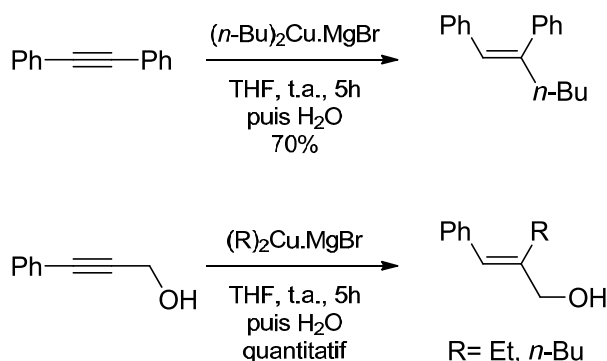


Schéma 88: Carbocupration avec les cupromagnésiens

La réaction avec les alcynes portant un groupement perfluoré a également été décrite²⁹. Contrairement au cas où le cuprate est préparé à partir du lithien, dans ce cas l'utilisation d'un cupromagnésien d'ordre supérieur conduit à des rendements plus élevés. Dans ce cas, la variété des Grignards disponibles permet la formation d'une plus large variété d'alcène tri ou tétrasubstitués (Schéma 89). Il est à noter que si la réaction avec un substituant CF₂H (au lieu de CF₃) résulte en un rendement plus faible, celui-ci est supérieur au cas des cuprolithiens d'ordre supérieur (voir ci-dessus).

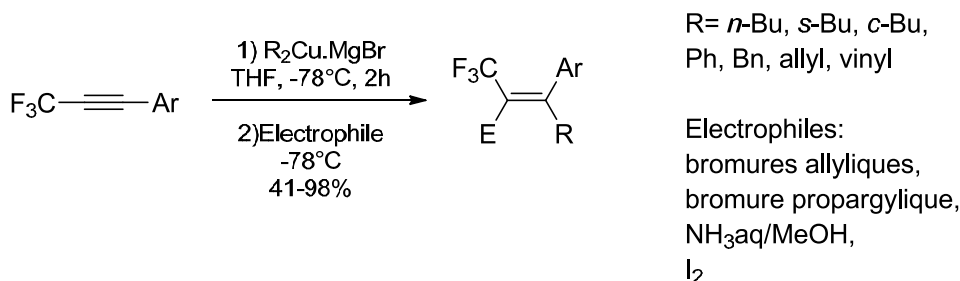


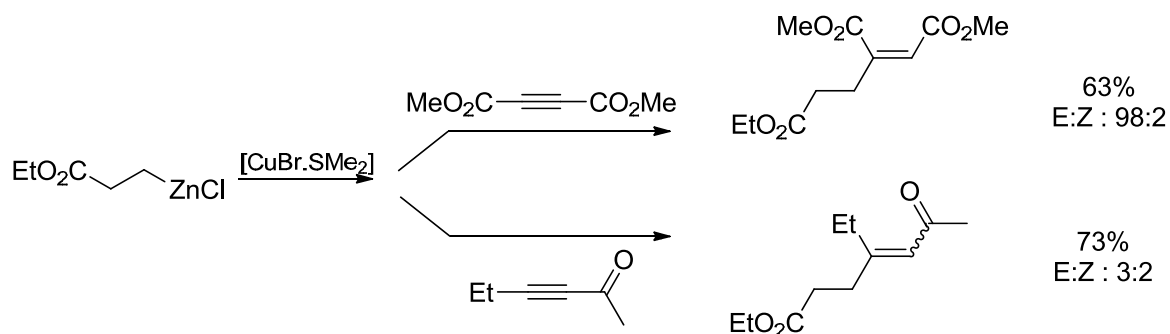
Schéma 89: Carbocupration des alcynes portant un groupement fluoré avec les cupromagnésiens

³⁰ J.K. Crandall, F. Collonges *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4089

c. Dérivés du cuivre formés à partir des organozinciques

La formation des organocuprates à partir des organozinciques permet d'introduire plus aisément des fonctionnalités sensibles (ester, nitrile...) sur le dérivé du cuivre.

Ainsi, l'organocuprate de zinc formé par la réaction d'un homoénolate de zinc sur l'adduit bromure de cuivre-diméthylthioéther permet la *syn*-addition sur le diméthyl acétylènedicarboxylate³¹. Le même cuprate, mis en présence d'une cétone acétylénique, fournit cependant la cétone α,β -insaturée avec une faible stéréosélectivité, dûe au passage par l'allénol (Schéma 90).



Knochel a pu généraliser cette réaction à une plus grande variété d'organocuprate de zinc en utilisant le cyanure de cuivre, en présence de chlorure de lithium, pour la transmétallation³². Dans ce cas, la réaction peut être effectuée sur les dérivés d'esters propioliques, en utilisant le chlorure de triméthylsilyl comme additif. La réaction nécessite une température plus élevée, ce qui permet une certaine isomérisation. Selon l'encombrement de l'alcyne, le temps de réaction et la quantité de TMSCl utilisée, la réaction fournit, après hydrolyse, l'alcène trisubstitué pur ou en mélange avec l'alcène silylé (Schéma 91). Cette méthodologie a ensuite pu être largement étendue, notamment vis-à-vis des fonctionnalités introduites sur le cuprate³³, mais également pour la synthèse de cyclopentènes par carbocupration intramoléculaire³⁴.

³¹ E.-I. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056

³² M.C.P. Yeh, P. Knochel *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4799

³³ a) T.-S. Chou, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4791

b) C. Retherford, T.-S. Chou, R.M. Shelkun, P. Knochel *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1833

c) H.P. Knoess, M.T. Furlong, M.J. Rozema, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5974

d) S. Achyuta Rao, T.-S. Chou, Ioana Schipor, P. Knochel *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2025

³⁴ S. Achyuta Rao, P. Knochel *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7579

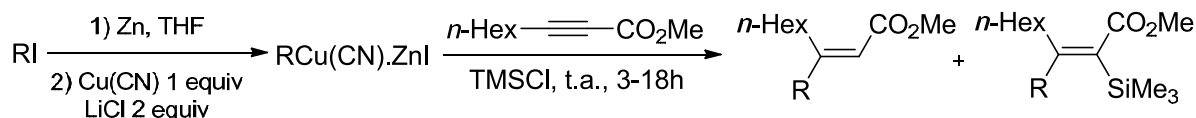


Schéma 91: Carbocupration avec des organocuprates de zinc fonctionnalisés

4. Carboboration

La carboboration des alcyne internes n'est possible que dans les cas où l'alcyne est particulièrement activé (distannylacétylènes par exemple), ou ceux où le triorganoborane est très réactif (triallylborane avec certains alcyne terminaux).

Cependant, un cas intéressant a récemment été décrit par Erker³⁵. Dans cet exemple, des boranes fortement activés par des substituants perfluoroaryl s'additionnent sur les alcyne internes. La migration simultanée de l'un des substituants du bore et d'un substituant de l'alcyne fournit alors un vinylborane trisubstitué, par 1,1-carboboration. La réaction nécessite des températures élevées (110 à 125°C), et des temps de réaction importants (3 à 9 jours !) » Le vinylborane alors obtenu ne permet malheureusement le couplage de Suzuki qu'avec des rendements modestes.

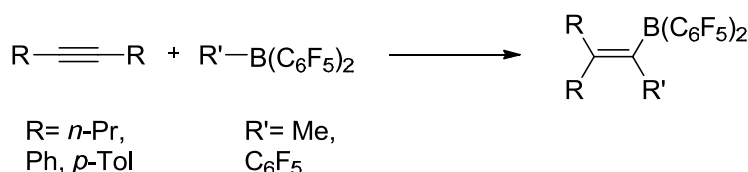


Schéma 92: 1,1-Carboboration des alcyne internes

Les cyanoboranes sont également suffisamment activés pour s'additionner sur les triples liaisons internes, sous l'action d'un catalyseur de palladium ou de nickel³⁶. La cyanoboration est alors de stéréosélectivité *syn*, et le dérivé d'acrylonitrile obtenu présente un dérivé du bore pouvant être engagé dans des réactions de couplage. Dans le cas de la cyanoboration intramoléculaire, la réaction tolère divers catalyseurs de palladium (Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂) ou de nickel (Ni(COD)₂). Elle nécessite tout de même des températures élevées (110°C), et reste lente lorsque des substrats ne bénéficiant pas de l'effet Thorpe-Ingold sont utilisés (Schéma 93).

³⁵ C. Chen, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13594

³⁶ M. Sugimoto, A. Yamamoto, M. Murakami *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6358

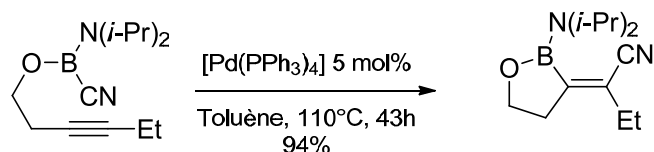


Schéma 93: Cyanoboration intramoléculaire

Le palladium permet également la cyanoboration intermoléculaire³⁷. En fonction des alcyne utilisés, différents cyanoboranes sont nécessaires pour assurer une bonne régiosélectivité, mais la réaction est toujours stéréosélective (*syn*-carboboration).

En conditions de catalyse au nickel, il est possible d'effectuer l'alcynylboration des alcyne internes³⁸. La réaction favorise la *syn*-addition mais peut n'être que marginalement sélective, et, dans le cas des dérivés dissymétriques du diphenylacétylène, la régiosélectivité peut descendre jusqu'à environ 4 : 1 (Schéma 94).

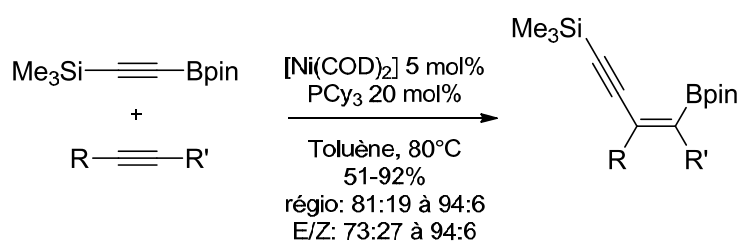


Schéma 94: : Alcynylboration catalysée par le nickel

5. Carbostannylation

La réaction de carbostannylation est possible en utilisant soit la catalyse par les métaux de transitions, soit par addition radicalaire.

Dans le premier cas, un catalyseur de nickel (0) permet l'acylstannylation ou l'allylstannylation des alcyne internes, avec une excellente stéréosélectivité *syn*³⁹. Si la régiosélectivité est modeste dans le premier cas, dans le second l'atome d'étain est introduit sélectivement sur le carbone de la triple liaison le plus pauvre en électrons. Seule la réaction avec le butynoate d'éthyle résulte en un mélange de régioisomères.

³⁷ M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2380

³⁸ M. Muginome, M. Shirakura, A. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438

³⁹ E. Shirakawa, K. Yamasaki, H. Yoshida, T. Hiyama *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10221

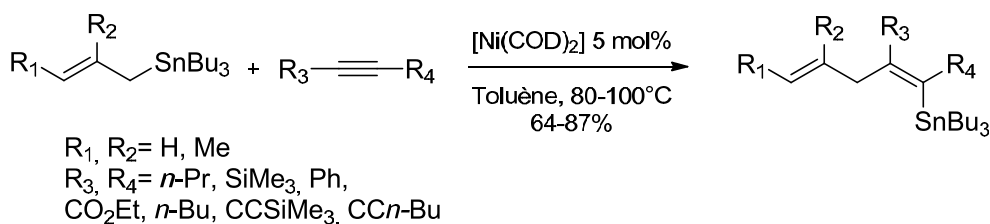


Schéma 95: Allylstannylation des alcynes catalysée par le nickel

Un exemple isolé d'alcynylstannylation a également été rapporté par le même groupe, en utilisant un catalyseur de palladium dans des conditions similaires⁴⁰.

L'utilisation d'un cocatalyseur acide de Lewis ($\text{PPh}_3\text{AuPF}_6$), en quantité relativement importante (20 mol%), a permis d'effectuer la carbostannylation des alcynoates⁴¹. Seuls les propiolates et les alcynes substitués par deux fonctions esters ont été utilisés, et les derniers donnent des rendements beaucoup plus importants. Dans cette méthode, le vinyl- et le 2-furanylstannane ont pu être introduits dans des conditions douces, avec des très bons rendements (Schéma 96).

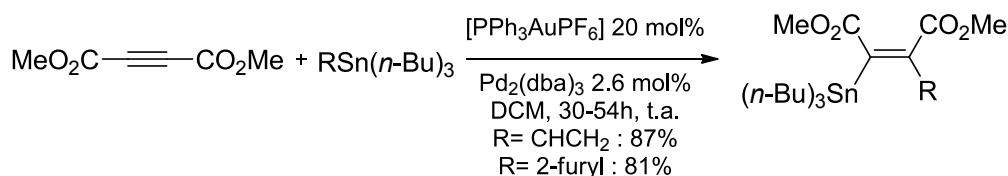


Schéma 96: Carbostannylation par cocatalyse or et palladium

Dans le cas de l'allylstannylation radicalaire des alcynes, une stéréosélectivité *anti* est observée. Dans ce cas, l'alcyne doit porter un groupement électroattracteur, et, si les esters et nitriles peuvent diriger la réaction⁴², les groupes fluorés⁴³ permettent les réactions les plus efficaces et sélectives (Schéma 97). La réaction est cependant limitée vis-à-vis de l'allylstannane, qui doit porter un groupement électroattracteur.

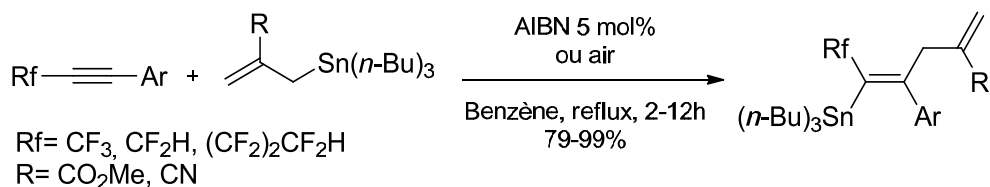


Schéma 97: Allylstannylation radicalaire

⁴⁰ E. Shirakawa, H. Yoshida, T. Kurahashi, Y. Nakao, T. Hiyama *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2975

⁴¹ Y. Shi, S.M. Peterson, W.W. Haberaecker III, S.A. Blum *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168

⁴² K. Miura, D. Itoh, T. Hondo, H. Saito, H. Ito, A. Hosomi *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8539

⁴³ T. Konno, T. Takehana, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2188

6. Carboalumination

La carboalumination des alcyne internes a été découvertes dès les années 1960, et Eischer a pu montrer que les dérivés triphénylaluminium⁴⁴ et tribenzylaluminium⁴⁵ s'additionnait stéréosélectivement (*syn* addition) sur les diphénylacétylènes. Dans le cas des alcyne dissymétriques substitués par un seul groupement aromatique, les facteurs stériques orientent la régiosélectivité de la réaction (Schéma 98)^{44,46}. La réaction avec des diphénylacétylènes dissymétriques ne montre qu'une faible régiosélectivité (au mieux 4 :1), l'aluminium étant alors introduit sur le carbone le plus pauvre en électrons⁴⁷. Dans tous les cas, la réaction nécessite un chauffage, parfois vigoureux (jusqu'à 200°C dans certains cas), dans un solvant aromatique (benzène, xylène ou mésitylène).

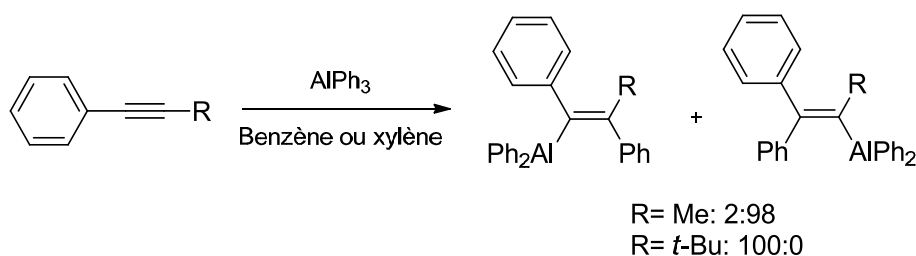


Schéma 98: Régiosélectivité de la phénylalumination d'alcyne dissymétriques

Les vinyl(dialkyl)aluminium, résultant de l'hydroalumination d'un alcyne⁴⁸, peut, lui aussi, s'additionner sur une triple liaison, permettant d'obtenir des 1,2 diènes densément substitués⁴⁹.

La réaction des trialkyl aluminium est en revanche possible dans des conditions plus douces, en utilisant un additif stœchiométrique métallique du groupe IV (Schéma 99). Dans le cas des dialkylacétylènes, le dichloro-bis(cyclopentadiényl)zirconium est le plus efficace⁵⁰, tandis que les diarylacétylènes nécessitent l'utilisation de dichloro-bis(cyclopentadiényl)titane⁵¹. La nature du métal présent sur le vinylmétal formé n'a pas pu être confirmée de façon certaine dans le second cas, du fait de la présence dans le milieu d'espèces de titane paramagnétiques.

⁴⁴ J.J. Eisch, W.C. Kaska *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2976

⁴⁵ J.J. Eisch, J.-M. Biedermann *J. Organomet. Chem.* **1971**, 30, 167

⁴⁶ J.J. Eisch, R. Amtmann, M.W. Foxton *J. Organomet. Chem.* **1969**, 16, P55

⁴⁷ J.J. Eisch, C.K. Hordis *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2974

⁴⁸ G. Wilke, H. Müller *Justus Liebig Ann. Chem.* **1958**, 618, 267

⁴⁹ G. Zweifel, N.L. Poston, C.C. Whitney *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6243

⁵⁰ D.E. van Horn, E.-I. Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2252

⁵¹ D.E. van Horn, L.F. Valente, M.J. Idacavage, E.-I. Negishi *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, C20



Une étude plus approfondie a permis de montrer que l'alkylalumination est possible en utilisant d'autres trialkylaluminium ou des chlorures de dialkylaluminium⁵².

Outre son rôle comme catalyseur dans la réaction de méthylalumination décrite ci-dessus, le zirconium peut également être utilisé de façon stoechiométrique pour effectuer la carbométallation des alcynes. De fait, un alkylzirconocène obtenu par hydrozirconation d'un alcène avec le réactif de Schwarz ($\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$) peut s'ajouter sur un alcyne interne substitué par des groupements aryl ou alkyl (Schéma 100)⁵³. Cette réaction est effectuée dans des conditions douces, et nécessite un catalyseur capable de former un dérivé cationique du zirconocène.



Si les premiers exemples concernaient des alcynes symétriques, il a par la suite été montré que la réaction avec des alcynes dissymétriques est régiosélective, le zirconium étant introduit sur le carbone le moins encombré⁵⁴.

La formation d'un complexe alcyne-zirconocène permet de réaliser la carbozirconation avec d'autres substrats : allyl⁵⁵, vinyl⁵⁶, acyl⁵⁷, alkynyl⁵⁸ (Schéma 101). Cette réaction permet

⁵⁴ S. Yamanoi, K. Seki, T. Matsumoto, K. Suzuki *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 143.

également la formation de cyclopropanes allyliques⁵⁵. La stéréosélectivité observée est toujours celle d'une addition *syn*. Lorsque des arylalkylacétylènes sont utilisés, le zirconium est introduit sur le carbone portant l'aromatique. Les rendements, selon la fonction introduite, vont de moyens (dans le cas des haloalcyne) à excellents (dans le cas des éthers vinyliques).

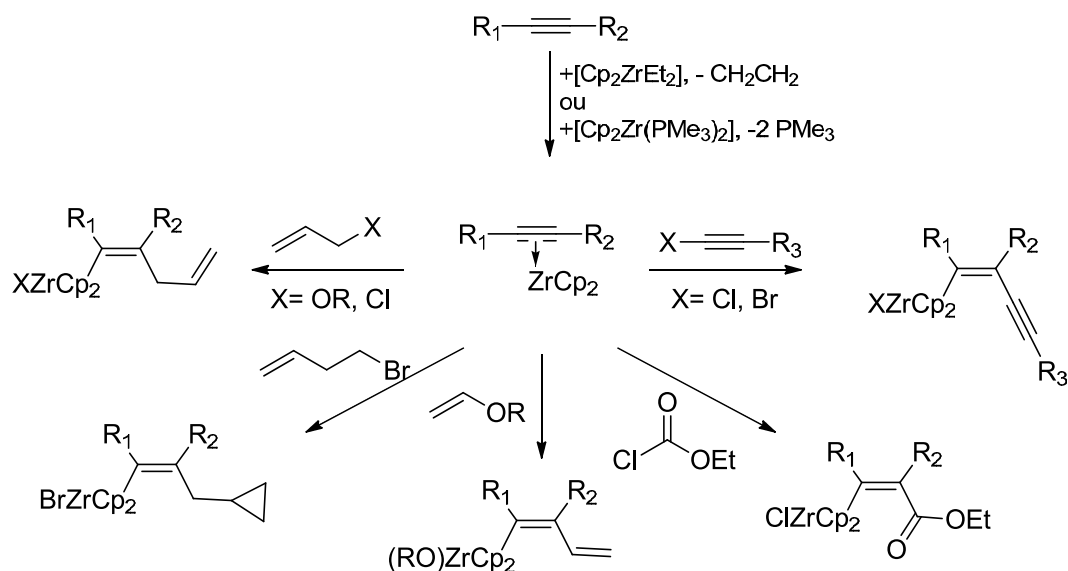


Schéma 101: Carbozirconation via formation d'un complexe alcyne-zirconocène

8. Carbozincation

La carbozincation des alcyne internes a longtemps été restreinte au cas de l'alkylzincation en présence d'une quantité stœchiométrique de diiodure de zirconocène⁵⁹ (Schéma 102).

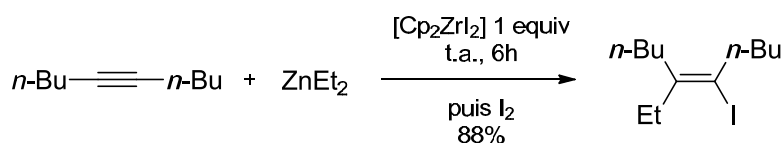


Schéma 102: Alkylzincation du 5-Décyne utilisant Cp_2ZrI_2

Cependant, le groupe de Knochel a proposé d'utiliser un catalyseur de nickel pour effectuer la *syn*-carbozincation des alcyne internes non activés⁶⁰. Dans cette réaction, un diorganozinc

⁵⁵ N. Suzuki, D.Y. Kondakov, M. Kageyama, M. Kitora, R. Hara, T. Takahashi *Tetrahedron* **1995**, 51, 4519

⁵⁶ T. Takahashi, D.Y. Kondakov, Z. Xi, N. Suzuki *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5871

⁵⁷ T. Takahashi, C. Xi, Y. Ura, K. Nakajima *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3228

⁵⁸ Y. Liu, Z. Zhong, K. Nakajima, T. Takahashi *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7451

⁵⁹ E.-I. Negishi, D. E. van Horn, T. Yoshida, C. L. Rand *Organometallics* **1983**, 2, 563

⁶⁰ a) T. Stüdemann, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 93

b) T. Stüdemann, M. Ibrahim-Ouali, P. Knochel *Tetrahedron* **1998**, 54, 1299

aromatique ou aliphatique peut effectuer, à basse température, la *syn*-addition sur des dérivés de phénylacétylène, avec d'excellentes stéréosélectivités. Le zinc est introduit de façon régiosélective en position benzylique, mais un ether propargylique permet d'inverser cette sélectivité (Schéma 103). L'utilité de cette méthode a été démontrée par une synthèse courte et efficace du (Z)-Tamoxifène, le médicament le plus utilisé contre la récidence du cancer du sein hormono-dépendant.

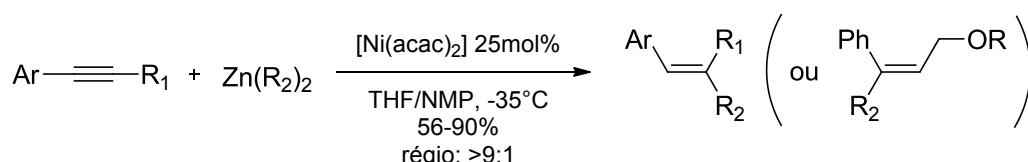


Schéma 103: Carbozincation des dérivés de phénylacétylènes catalysée par le nickel

Les scientifiques de Bristol-Myers-Squibb ont d'ailleurs adapté cette méthodologie pour effectuer la synthèse du (Z)-1-Bromo-2-éthylstilbène⁶¹, un intermédiaire pour divers modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes, à raison de plusieurs dizaines de kilogrammes (Schéma 104).

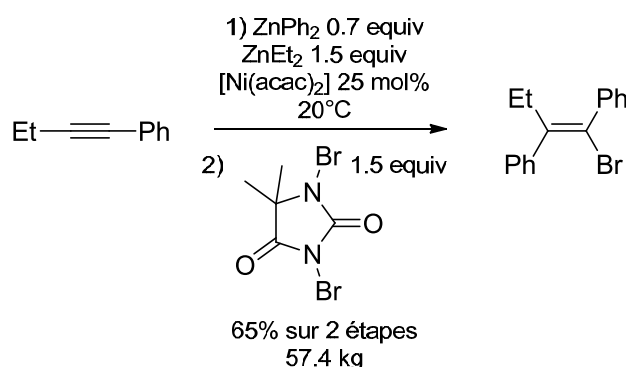


Schéma 104: Synthèse à grande échelle du (Z)-1-Bromo-2-éthylstilbène (Bristol-Myers-Squibb)

La catalyse au cobalt pour la réaction de *syn*-arylzincation des alcynes non activés à été décrite par Oshima⁶² et par Yoshikai⁶³. Cependant, les résultats sont très différents dans les conditions mises au point par ces deux groupes : si la méthode d'Oshima permet d'obtenir le vinylzincique de façon stéréosélective avec des rendements moyens à excellents, dans le cas du système mis au point par Yoshikai, un transfert 1,4 de l'atome de cobalt fournit un

⁶¹ R. O. Cann, R. E. Waltermire, J. Chung, M. Oberholzer, J. Kasparec, Y. K. Ye, R. Wethman *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, *14*, 1147

⁶² K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2373

⁶³ B.-H. Tan, J. Dong, N. Yoshikai *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9610

arylzincique *ortho*-vinyl (Schéma 105). Dans les deux cas les rendements sont meilleurs avec les dérivés de phénylacétylènes, et la régiosélectivité n'est assurée que dans ce cas précis, l'encombrement stérique induit par un groupe isopropyle ne suffisant pas à assurer une quelconque sélectivité.

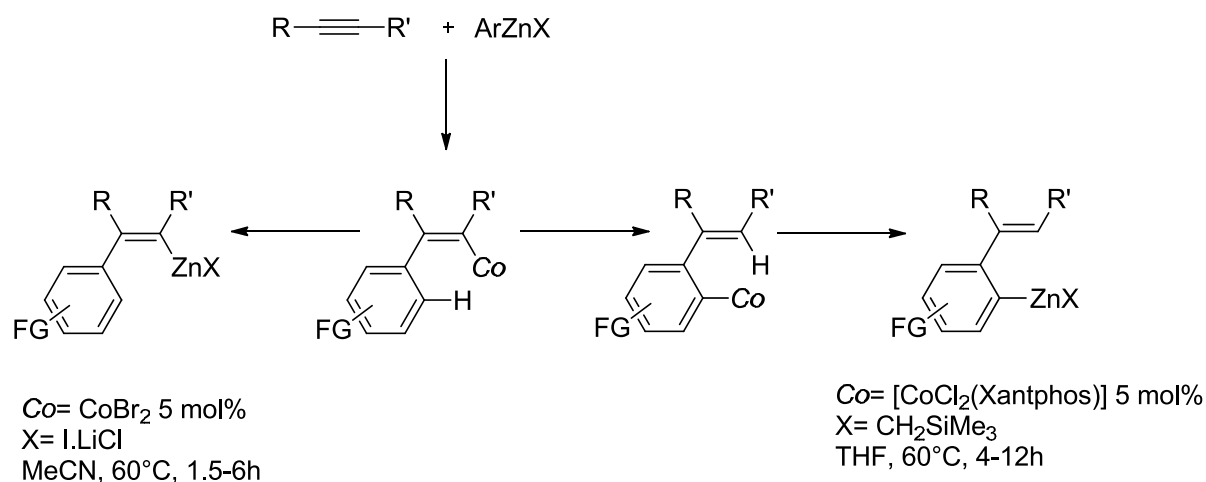


Schéma 105: Arylzincation des alcynes catalysée par le cobalt

Oshima a également décrit la benzylzincation des alcynes internes⁶⁴. Dans le cas des dialkylacétylènes, la réaction doit être effectuée dans un mélange de THF et de propionitrile (le THF pur ou un mélange de THF et d'acétonitrile ne donnent pas de résultats satisfaisants). Cependant, lorsque les dérivés de phénylacétylènes sont utilisés comme substrats, l'addition de propionitrile cause un effondrement de la régiosélectivité, et la réaction doit être effectuée dans le THF pur. L'organozincique doit être formé à partir de l'organomagnésien correspondant pour obtenir de bons rendements (Schéma 106).

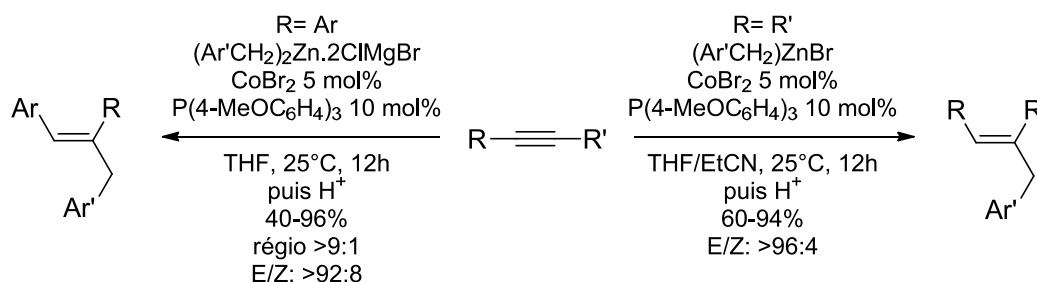


Schéma 106: Benzylzincation des alcynes internes catalysée par le cobalt

⁶⁴ K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7688

Le cobalt permet également la *syn*-allylzincation des dérivés de phénylacétylènes, mais les rendements sont dans ce cas moins élevés. Les dialkylacétylènes ne donnent que des rendements faibles⁶⁵.

II. Arylzincation des alcynes internes catalysée par le cobalt

A. Première approche

L'arylzincation des alcynes internes non activés étant possible par catalyse au cobalt, des travaux ont été menés afin de réaliser cette réaction en utilisant la méthode de synthèse des arylzinciques mise au point au laboratoire. En effet, en utilisant cette méthode, le catalyseur de cobalt nécessaire à la carbométallation est déjà présent dans le milieu à l'issue de la synthèse du zincique, ce qui pourrait permettre de réaliser en « one-pot » la synthèse des zinciques vinyliques trisubstitués à partir d'un alcyne interne et d'un halogénure aromatique (Schéma 107).

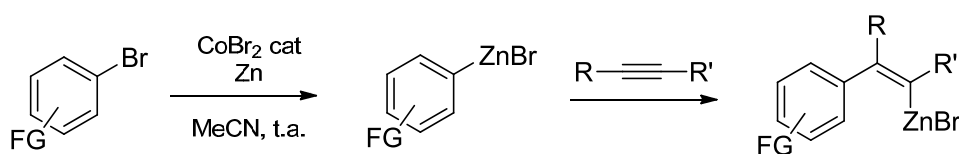


Schéma 107: Schéma de principe pour la synthèse de vinylzinciques par arylzincation des alcynes

Les premiers travaux réalisés dans ce sens ont permis de confirmer la stéréosélectivité de la réaction : en effet, seul le produit de *syn*-addition est obtenu, et l'isomère issu de la carbométallation *anti* n'a jamais été détecté. Ces travaux ont également permis d'appréhender les difficultés liées à cette réaction : elle n'est en effet que peu efficace, et plusieurs sous-produits sont formés et ont pu être identifiés. En effet, en présence de cobalt réduit, les alcynes peuvent former, par cyclisation oxydante, un métallacyclopentadiène, qui peut mener à plusieurs sous produits (Schéma 108) :

- produit de cyclotrimérisation de l'alcyne, par une séquence insertion d'un troisième équivalent d'alcyne puis élimination réductrice ou par une séquence cyclisation [4+2] (le troisième équivalent d'alcyne jouant le rôle de diénophile) puis élimination réductrice du cobalt favorisée par la formation d'un aromatique ;

⁶⁵ a) T. Nishikawa, H. Yorimitsu, K. Oshima *Synlett*. **2004**, 1573

b) H. Yasui, T. Nishikawa, H. Yorimitsu, K. Oshima *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1271

- produit de « double addition », par élimination réductrice puis transmétallation avec l'arylzincique encore présent dans le milieu ;
- dérivé du naphthalène, après isomérisation s-cis/s-trans du diène et transmétallation ou aromatisation directe.

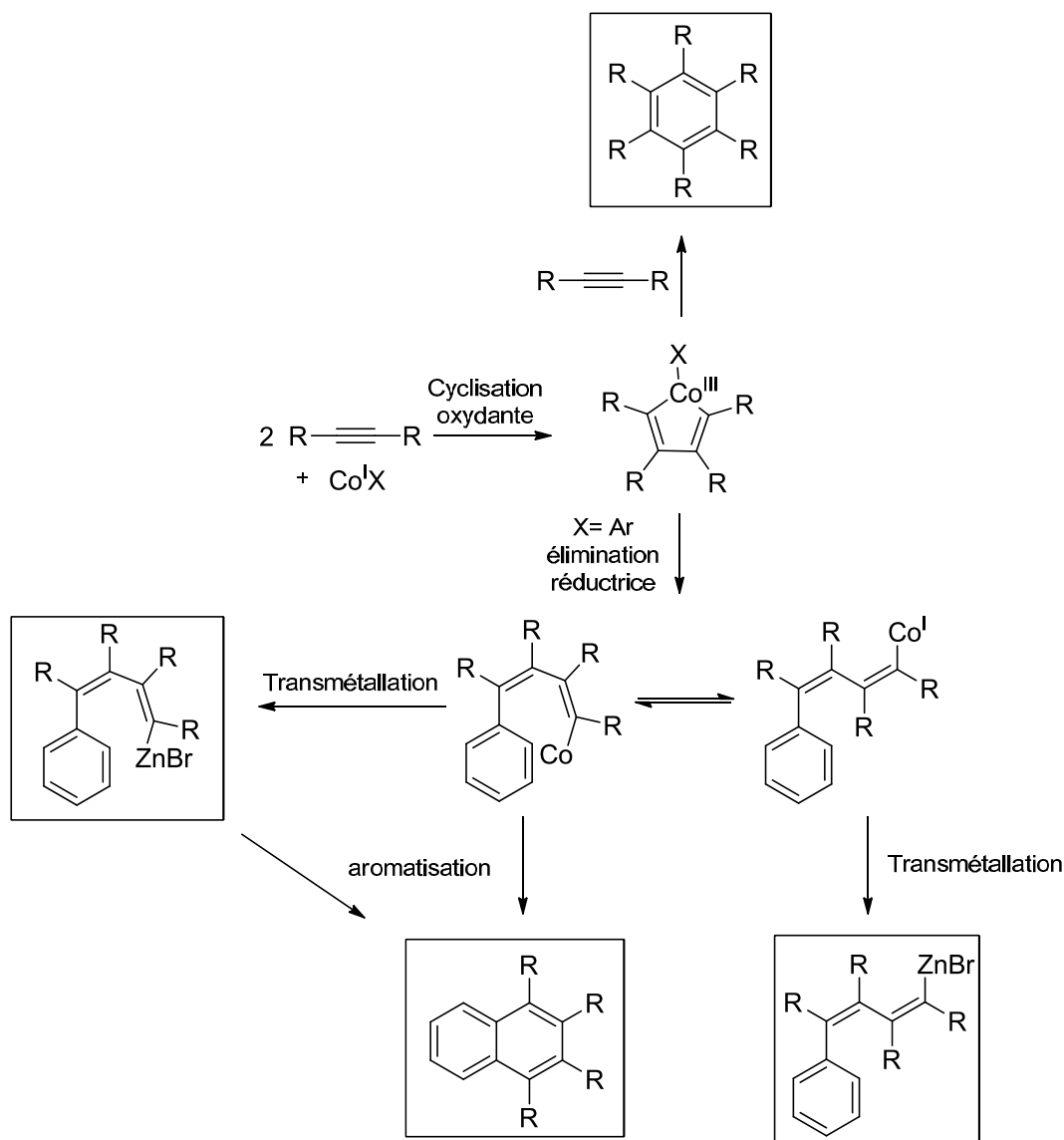


Schéma 108: Voies réactionnelles possible menant aux sous-produits observés

Les deux facteurs ayant été identifiés comme prépondérants⁶⁶ sont la présence de zinc (0) dans le milieu (due à la synthèse de l'arylzincique), et l'excès d'arylzincique par rapport à l'alcyne.

⁶⁶ Juliette Berthe, 2009, Rapport de stage de Master

B. Optimisation des conditions réactionnelles

L'étude approfondie de la réaction de synthèse de l'arylzincique avait montrée que cette formation nécessite un excès de zinc (0) d'au moins 1,3 équivalents par rapport à la somme des espèces halogénées présentes dans le milieu (CoBr₂, Bromure d'aryle, et chlorure d'allyle utilisé pour l'activation). En adaptant les conditions de la synthèse de l'arylzincique, et en utilisant un excès de ce réactif par rapport à l'alcyne, il a été possible d'obtenir le produit de carbométallation avec des rendements moyens, mais toujours avec une parfaite stéréosélectivité *syn*.

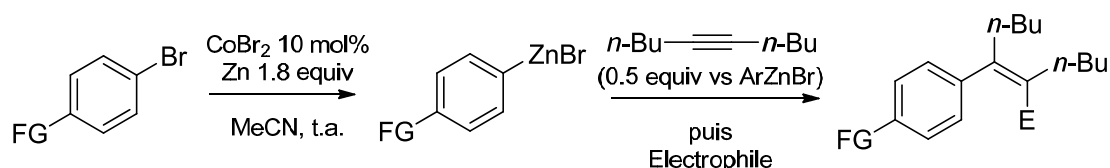


Schéma 109: Arylzincation "one-pot" du 5-Decyne

Entrée	ArZnBr (FG)	Electrophile	Produit	Rendement CPG
1	4-Me	HCl _{aq}		59%
2	4-Me	I ₂		51%
3	4-MeO	HCl _{aq}		55%
4	4-EtO ₂ C	HCl _{aq}		65%
5	4-EtO ₂ C	I ₂		57%

Tableau 9: Arylzincation "one-pot" du 5-Decyne

Outre les rendements moyens obtenus, la réaction avec les arylzinciques portant des groupements plus fortement attracteurs que l'ester éthylique (nitrile, trifluorométhyle) résulte

surtout en la formation des sous-produits mentionnés ci-dessus, et ce même en augmentant l'excès d'arylzincique. De plus ces sous produits, consommant entre deux et trois équivalents d'alcyne chacun, limitent fortement le rendement et rendent les séparations impossibles.

Une autre possibilité était d'éliminer l'excès de zinc par filtration. Dans ce cas les conditions « classiques » de synthèse du zincique sont utilisables (Schéma 110). Cependant, les rendements restent globalement inchangés, mais la réaction est possible avec un groupe trifluorométhyle (Tableau 10).

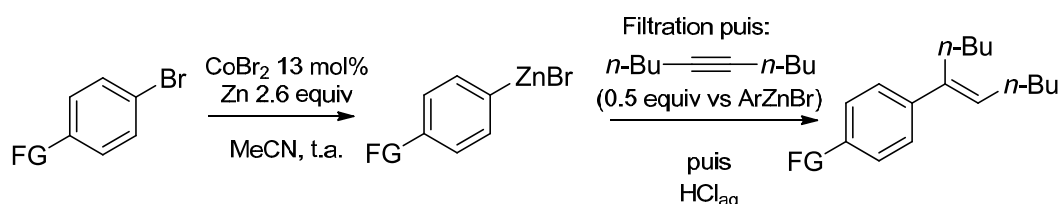


Schéma 110: Arylzincation du 5-Decyne: filtration de l'arylzincique

Entrée	ArZnBr (FG)	Produit	Rendement CPG
1	4-Me		55%
3	4-MeO		57%
4	4-EtO ₂ C		65%
5	4- F ₃ C		58%

Tableau 10: Arylzincation du 5-Decyne: filtration de l'arylzincique

Les travaux réalisés précédemment au laboratoire avaient également permis de montrer que les ligands phosphorés favorisent la formation des sous-produits (notamment la double addition). En revanche, le ligand 2,2'-bipyridine semblait alors orienter modestement la réaction vers la formation du produit d'arylzincation souhaité. Un autre avantage de ce ligand est la possibilité de l'introduire dès l'étape de formation du zincique : en effet, celle-ci est

alors légèrement plus lente (entre 1h et 1h30 avec le ligand, au lieu de 45min à 1h sans le ligand), mais reste tout aussi efficace, tandis que l'utilisation de ligands phosphorés (eg triphénylphosphine) résulte en une plus grande quantité de produit d'homocouplage du bromure aromatique. Finalement, la filtration de la solution d'arylzincique est, pour des raisons restant encore peu claires, plus difficile avec la triphénylphosphine, tandis que le même traitement, appliqué à la solution d'arylzincique contenant le complexe cobalt-2,2'-bipyridine, est aisé et ne cause aucune perte du zinc.

La réaction a donc été conduite en utilisant un complexe préformé de cobalt avec le ligand 2,2'-bipyridine (Tableau 11).

Ces résultats montrent sans ambiguïté que les trois facteurs (filtration, large excès d'arylzincique et utilisation de la bipyridine) doivent être utilisés conjointement afin d'obtenir de bons rendements pour la réaction d'arylzincation des alcynes internes non activés. L'utilisation de 3 équivalents de zincique semble être optimale, et nous pouvons proposer des hypothèses pour l'expliquer: si l'excès est supérieur, la proportion de cobalt par rapport à l'alcyne devient trop importante et la formation du cobaltacyclopentadiène devient importante, résultant en une grande quantité de sous produits. Si l'excès de zincique est plus faible, l'augmentation de la concentration en alcyne cause également la formation d'une plus grande quantité de sous produits.

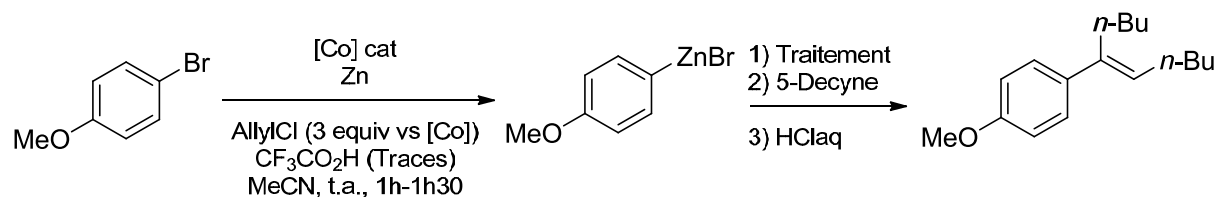


Schéma 111: Arylzincation du 5-Décyne, optimisation des conditions réactionnelles

Entrée	Conditions synthèse ArZnBr	Equivalents Alcyne (vs ArZnBr)	Traitement	Rendement
1	13 mol% CoBr ₂ 2.6 equiv Zn	0.33 equiv	Aucun	53 %
2	10 mol% CoBr ₂ 2 equiv Zn	0.33 equiv	Aucun	55 %
3	13 mol% CoBr ₂ 2.6 equiv Zn	0.33 equiv	Filtration	57 %
4	10 mol% CoBr ₂ (bpy) 2 equiv Zn	0.33 equiv	Aucun	59 %
5	10 mol% CoBr ₂ (bpy) 2 equiv Zn	0.33 equiv	Filtration	75 %
6	10 mol% CoBr ₂ (bpy) 2 equiv Zn	0.25 equiv	Filtration	53 %
7	10 mol% CoBr ₂ (bpy) 2 equiv Zn	0.5 equiv	Filtration	49 %

Tableau 11: Arylzincation du 5-Decyne: optimisation des conditions

C. Etendue de la réaction

Les conditions optimales pour l'arylzincation ayant été mises au point, Il a alors été possible d'explorer l'étendue de la réaction vis-à-vis des alcyne internes.

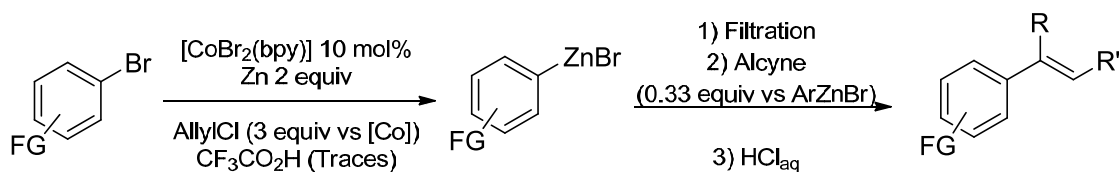


Schéma 112: Arylzincation des alcyne internes, conditions optimisées

1. Dialkylacétylènes

Dans un premier temps, nous avons exploré conjointement l'étendue de la réaction vis-à-vis des alcyne ne portant que des substituants aliphatiques. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 12

Diverses fonctionnalités sont ainsi tolérées sur l'arylzincique : les groupes électrodonneurs (méthoxy) ou neutres réagissent le plus rapidement (entrées 1 et 2), et fournissent les

meilleurs rendements. Lorsque des groupes électroattracteurs (ester, nitrile) sont présents sur l'arylzincique, la réaction est plus lente, ce qui résulte de plus en des rendements légèrement moins bons (entrées 3 et 4). Les arylzinciques substitués en position ortho ne participent pas à la réaction, même lorsque ce substituant apporte un très faible encombrement stérique (entrée 5).

La régiosélectivité de la réaction n'est que faiblement influencée par l'encombrement stérique : ainsi, un groupement isopropyle n'oriente la régiosélectivité que de façon négligeable (entrée 6). Par contre, un groupement tertibutyle, largement plus encombrant, réduit considérablement le rendement, mais oriente efficacement l'addition, l'aromatique étant alors introduit en position distale par rapport au groupement le plus encombré (entrée 7). Finalement, des rendements similaires sont obtenus lorsque des groupes pouvant se lier aux métaux sont introduits en position propargylique (entrées 8 et 9). L'augmentation légère du rendement dans ce dernier cas provient de la plus grande facilité de purification du produit obtenu.

Entrée	ArZnBr (FG)	Alcyne	Produit	Temps	Rdt isolé
1	4-MeO	$n\text{-Bu}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}n\text{-Bu}$		0.5	73 %
2	H	$n\text{-Bu}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}n\text{-Bu}$		0.5	76 %
3	4-NC	$n\text{-Bu}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}n\text{-Bu}$		1.5	69%
4	4-EtO ₂ C	$n\text{-Bu}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}n\text{-Bu}$		1.25	71%
5	2-F	$n\text{-Bu}\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}n\text{-Bu}$		24	Nd ^a
6	4-Cl	$\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}i\text{-Pr}$		2	61 % ^b
7	H	$\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}t\text{-Bu}$		1.5	56 %
8	4- EtO ₂ C			1.5	70 %
9	4-F			0.75	76 %

^a Non détecté ; ^b régiosélectivité : 6/(4) ; ^c PMB : paraméthoxybenzyl

Tableau 12: Arylzincation des dialkylacétylènes

2. 1-aryl-2-alkylacétylènes

La réaction étant efficace avec les dialkylacétylènes, nous nous sommes ensuite portés vers les dérivés de phénylacétylènes. Dans ce cas, la régiosélectivité de la réaction est totale, et le produit formé est le trans-stilbène, résultant de l'introduction du métal en position benzylique (Schéma 113).

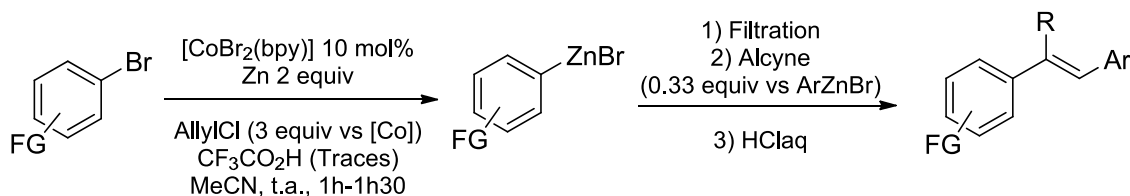
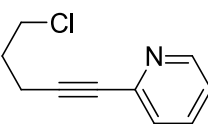
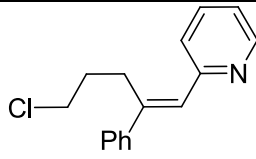
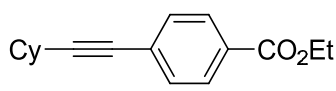
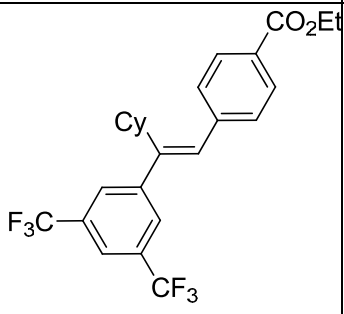
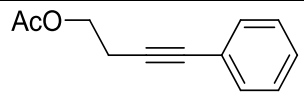
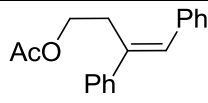
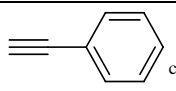
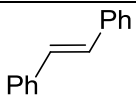


Schéma 113: Arylzincation des dérivés de phénylacétylène

Entrée	ArZnBr (FG)	Alcyne	Produit	Temps	Rdt isolé
1	4-MeO			1	80%
2	4-F ₃ C			1	82 %
3	4-Me			1	73 %
4	4-MeS			2.5	91%

Entrée	ArZnBr (FG)	Alcyne	Produit	Temps	Rdt isolé
5	H			4	77 %
6	3,5- (F ₃ C) ₂			5	48 % ^a
7	H			0.75	75 % ^b
8	H			0.75	63 %

^a Réaction à 50°C ; ^b Rendement GC

Tableau 13: Arylzincation des phénylaétylènes

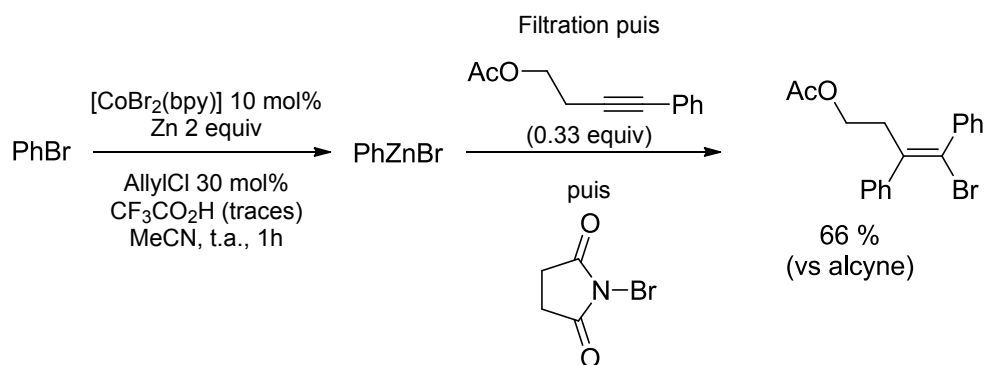
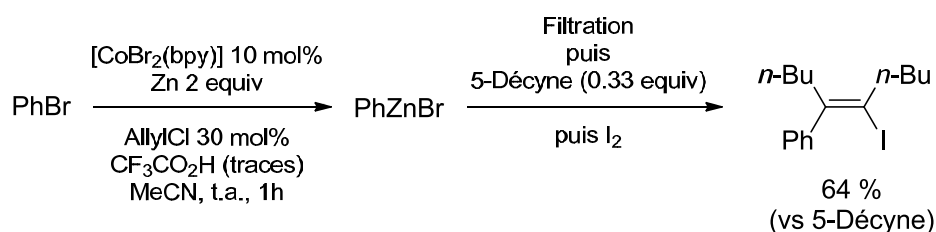
La réaction sur les dérivés du phénylacétylène est plus efficace que sur les dialkylacétylènes (entrée 1, à comparer avec l'entrée 1 du Tableau 12). Plusieurs groupes fonctionnels ont pu être introduits sur l'alcyne, permettant de montrer une grande tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels : ainsi, les nitriles (entrées 2 et 3), chlorures (entrées 4 et 5) et acétates (entrée 7) aliphatiques ne sont pas dégradés lors de la réaction. De même, des dérivés soufrés (thiométhyl et sulfone méthylique, entrée 4) permettent d'obtenir le produit souhaité, avec un excellent rendement. Si un certain encombrement stérique est toléré sans perte de rendement sur le groupe aromatique (entrée 1), un groupement cyclohexyle nécessite un chauffage modéré et un temps de réaction plus long, pour ne fournir le produit désiré qu'avec un rendement modeste (entrée 6). Il est également possible d'effectuer la réaction sur des dérivés incluant des hétérocycles aromatiques (entrée 5). Finalement, l'arylzincation peut également s'effectuer sur le phénylacétylène, mais avec un rendement moyen (entrée 8)

On peut également retirer des tendances plus générales de ces exemples : ainsi, les alcyne enrichis en électrons (entrées 2 et 3) réagissent plus vite, mais moins efficacement que ceux dont le cycle aromatique porte un groupe électroattracteur (entrées 4 et 6).

D. Fonctionnalisation des vinylzinciques

Les vinylzinciques obtenus par l'arylzincation des alcyne internes ont pu être engagés dans plusieurs réactions, afin d'obtenir directement des alcènes tetrasubstitués.

Ainsi, les vinylzinciques peuvent être neutralisés par une source d'halogène électrophile (I₂, Schéma 114 ou N-Bromosuccinimide, Schéma 115), pour fournir des halogénures vinyliques trisubstitués.



Il est également possible d'effectuer un couplage de Negishi, catalysé par le palladium, avec le vinylzincique obtenu. Dans ce cas, l'arylzincique restant étant plus réactif que le vinylzincique, il est nécessaire d'utiliser un large excès de partenaire électrophile, et du THF est ajouté au milieu réactionnel (Schéma 116).

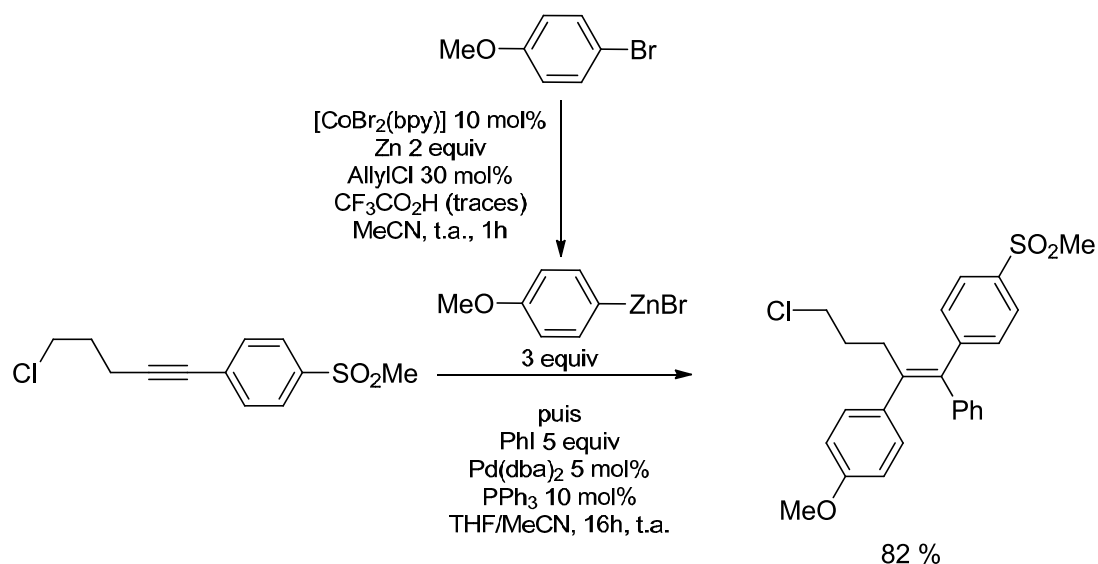


Schéma 116: Séquence Arylzincation-couplage de Negishi

Dans ce cas, le produit final cristallise spontanément, ce qui a permis d'obtenir une structure par diffraction des rayons X (Schéma 117). Dans cette structure, on peut mettre en évidence l'effet de torsion autour de la double liaison, qui est observé dans les alcènes tétrasubstitués^{1a}.

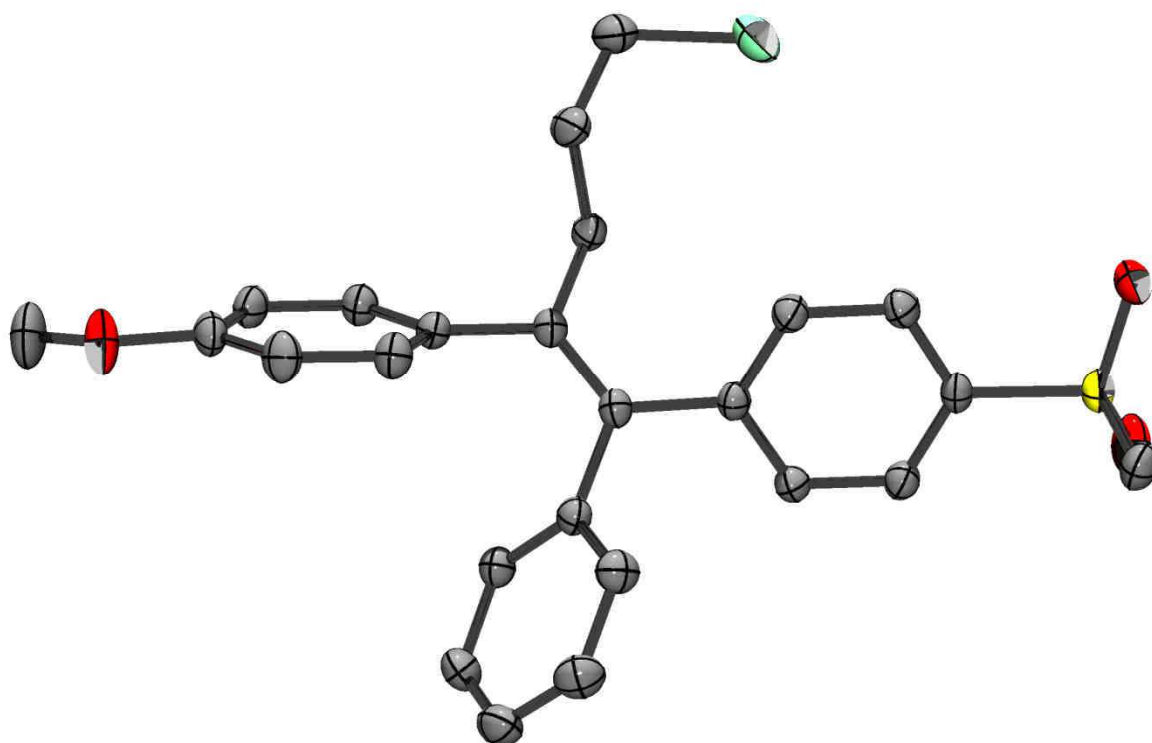


Schéma 117: Structure RX du produit de la séquence Arylzincation-Couplage de Negishi (ellipsoïdes à 50% de probabilité)

Finalement, en utilisant la réaction de formation des arylalcynes présentée au chapitre 1, nous avons voulu effectuer une séquence couplage-arylzincation en « one-pot », en utilisant un seul catalyseur de cobalt pour les deux étapes (couplage puis carbométallation). Après quelques essais infructueux utilisant le même catalyseur de cobalt (soit $\text{CoBr}_2(\text{phen})$, soit $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$) pour les deux étapes, nous avons pu, en rajoutant le deuxième arylzincique après la formation du dérivé du phénylacétylène, effectuer la séquence souhaitée et obtenir le chlorure vinylique désiré avec un très bon rendement.

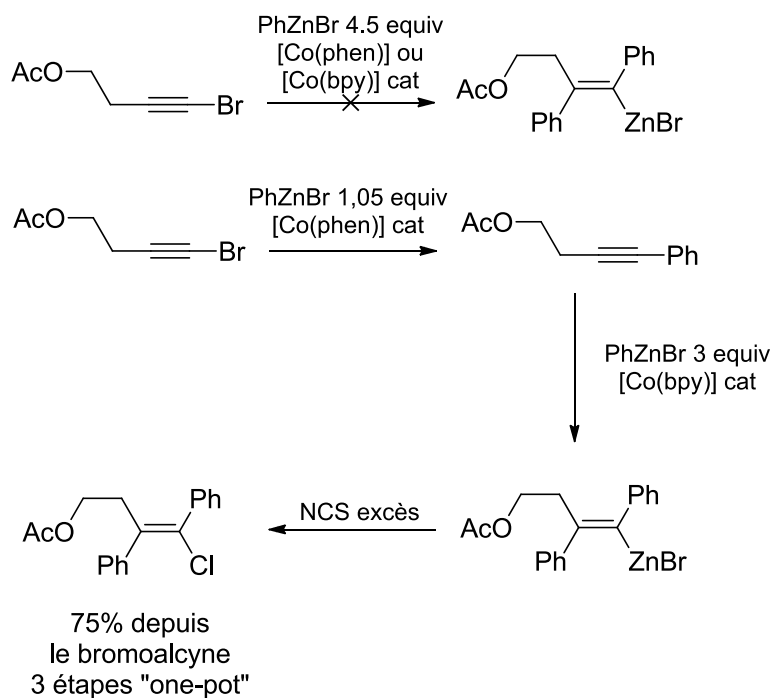
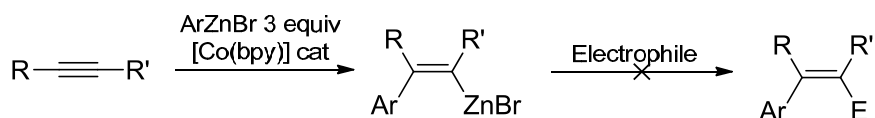


Schéma 118: Séquence couplage-arylzincation-chloration

D'autres substrats, réagissant avec les arylzinciques formés par catalyse au cobalt, ont été testés afin de fonctionnaliser le vinylnucléophile, mais sans résultats (Schéma 119). Plusieurs raisons peuvent être responsables de ces échecs. Tout d'abord, la plupart des réactions des arylzinciques catalysées par le cobalt rapportées par notre équipe, et essayées dans le cadre de cette étude, se font directement dans le mélange réactionnel issu de la synthèse du zincique, dans lequel il reste du zinc métallique. Il semble que la présence de ce dernier soit nécessaire pour obtenir une quelconque réactivité, et que la filtration de la solution d'arylzincique et la présence du ligand inhibe sa réactivité envers certains électrophiles (chlorure benzylique, anhydride acétique par exemple). De plus, l'arylzincique étant apparemment plus réactif que le vinylnucléophile, il serait consommé en premier, et donc dans le cas où la réaction avec

l'électrophile choisi serait possible, encore faut-il qu'il reste du cobalt actif dans le milieu après la réaction de l'arylzincique avec l'électrophile.



Eléctrophiles: ClB(catéchol), ClSn(*n*-Bu)₃, Ac₂O, ClBn

Schéma 119: Tentatives infructueuses de fonctionnalisation du vinylzinciques

E. Limitations

Il a déjà été indiqué que la réaction d'arylzincation n'était pas possible avec les arylzinciques *ortho*-substitués (voir Tableau 12, entrée 5), ce qui corrobore les observations d'Oshima⁶². De plus, l'encombrement stérique de l'alcyne, sans permettre d'obtenir une régiosélectivité acceptable (à part dans le cas des alcynes les plus stériquement contraints), gêne considérablement la réaction, et cause une baisse importante des rendements.

De plus, d'autres substrats que ceux présentés ci-dessus ont été testés, sans fournir de résultats intéressants (Schéma 120).

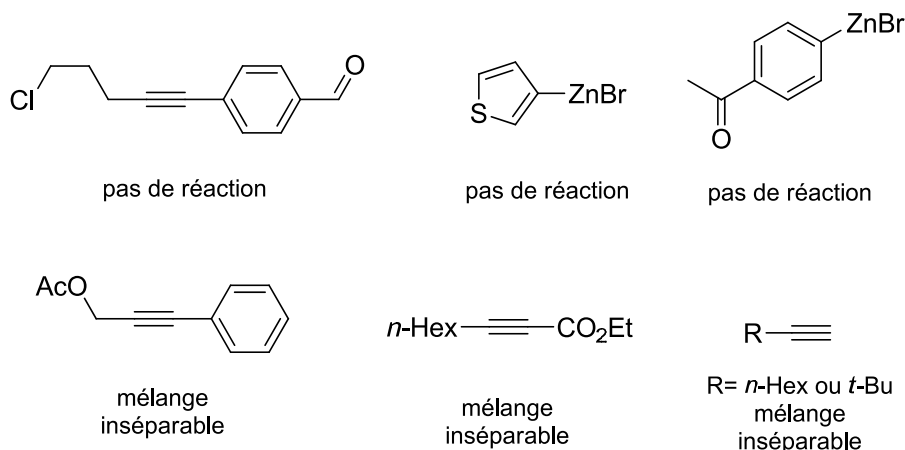


Schéma 120: Arylzinciques et alcynes ne donnant pas de résultats

Ainsi, la présence d'un aldéhyde sur le substrat inhibe la réaction, l'alcyne n'étant pas consommé. De même, les arylzincique formés à partir du 3-bromothiophène ou de la 4-bromoacétophénone ne sont pas réactifs, ce qui peut s'expliquer par une liaison du cobalt par le substrat, immobilisant le catalyseur. Un alcyne présentant un groupe partant en position propargylique fournit un mélange de produits, probablement du fait de la formation

compétitive d'allène. Les alkylalcyne terminaux, ou portant des groupes attracteurs, ne fournissent, eux aussi, que des mélanges de produits non séparables, les seconds à cause de l'addition conjuguée compétitive et non sélective, les premiers du fait de la facilité avec laquelle le cobaltacyclopentadiène peut être formé, ce qui résulte en une proportion importante d'oligomérisation et de cyclotrimérisation. Il est notable que le phénylacétylène, étant largement plus réactif vis-à-vis de ces voies réactionnelles parasites, permettent tout de même la réaction de carbométallation, avec un rendement utile. Ceci est une indication de l'efficacité de cette dernière.

Finalement, lorsqu'un éther propargylique peu encombré est présent sur l'alcyne, le vinylzincique peut facilement s'isomériser du fait de la stabilisation du produit d'anti-carbométallation par chélation du métal (Schéma 121).

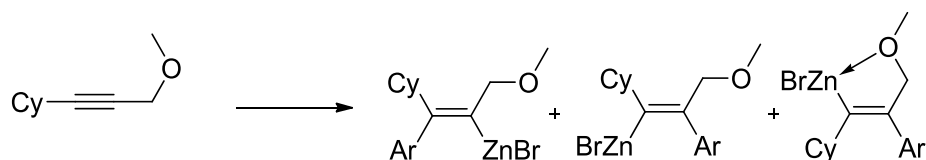


Schéma 121: Perte de la stéréosélectivité en présence d'un OMe en position propargylique

Un cas relativement proche a été décrit ci-dessus, dans le cas d'un alcool propargylique protégé par un groupement acétyl, et cette isomérisation n'a pas été observée, probablement car elle mènerait alors à la formation du *cis*-stilbène, moins stable que son isomère *trans* (Schéma 122).

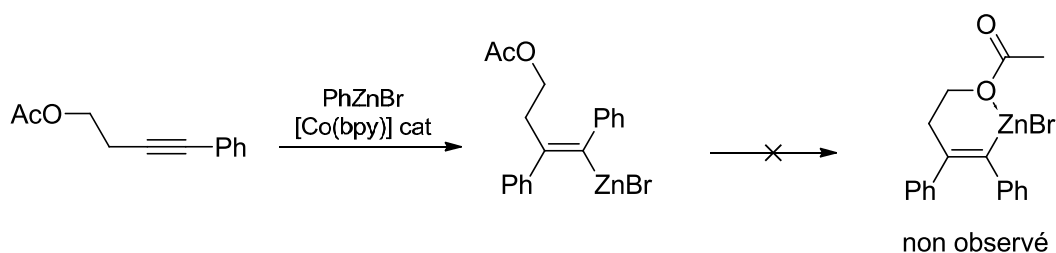


Schéma 122: Cas du 1-Acétoxy-4-Phényl-But-3-yne

F. Mécanisme proposé

Au vue de la proximité du système catalytique utilisé avec celui utilisé pour le couplage entre les arylzinciques et les bromoalcyne, il est probable que le mécanisme soit proche de celui décrit au chapitre 1. De plus, Yoshikai propose un mécanisme similaire dans le cas de sa réaction de carbométallation⁶³.

Il commence par la transmétallation de l'arylzincique vers le cobalt, pour former un intermédiaire arylcobalt(I) **VI**. Ce complexe se lie ensuite à l'alcyne, pour former l'intermédiaire **VII**. L'alcyne peut alors s'insérer dans la liaison Csp²-Co pour former le vinylcobalt **VIII**, qui, après transmétallation avec l'arylzincique régénèrerait le complexe **VI**.

Ce mécanisme permet d'expliquer la plus faible réactivité des alcynes encombrés, pour lesquels la liaison avec l'intermédiaire **VI** serait plus difficile. De plus, les arylalcynes plus riches en électrons effectueraient cette étape plus rapidement, ce qui permet d'expliquer la plus grande rapidité de la réaction avec ces substrats. En revanche, ces mêmes arylalcynes pourraient alors plus facilement intégrer un deuxième équivalent d'alcyne afin de former le cobaltacyclopentadiène permettant de former certains des sous-produits comme présenté ci-dessus (Schéma 108). Dans le cas des arylalcynes appauvris en électrons, l'étape de formation de l'intermédiaire **II** serait plus difficile, expliquant les temps de réaction plus long, mais l'intégration du deuxième équivalent d'alcyne serait, également plus difficile, favorisant l'insertion de l'alcyne donnant le complexe **VIII**.

Ce mécanisme permet également d'expliquer l'influence du ligand et de l'excès d'arylzincique : ceux-ci permettraient de favoriser la formation de l'intermédiaire **I** devant celle de l'intermédiaire cobaltacyclopentadiène **IX** en accélérant la transmétallation, mais également en défavorisant la formation de **IX** du fait de l'encombrement stérique plus important autour du centre métallique. Ces deux effets peuvent également favoriser la formation de l'intermédiaire **VIII** (en favorisant sa consommation pour reformer **VI**) devant celle de l'intermédiaire **X**.

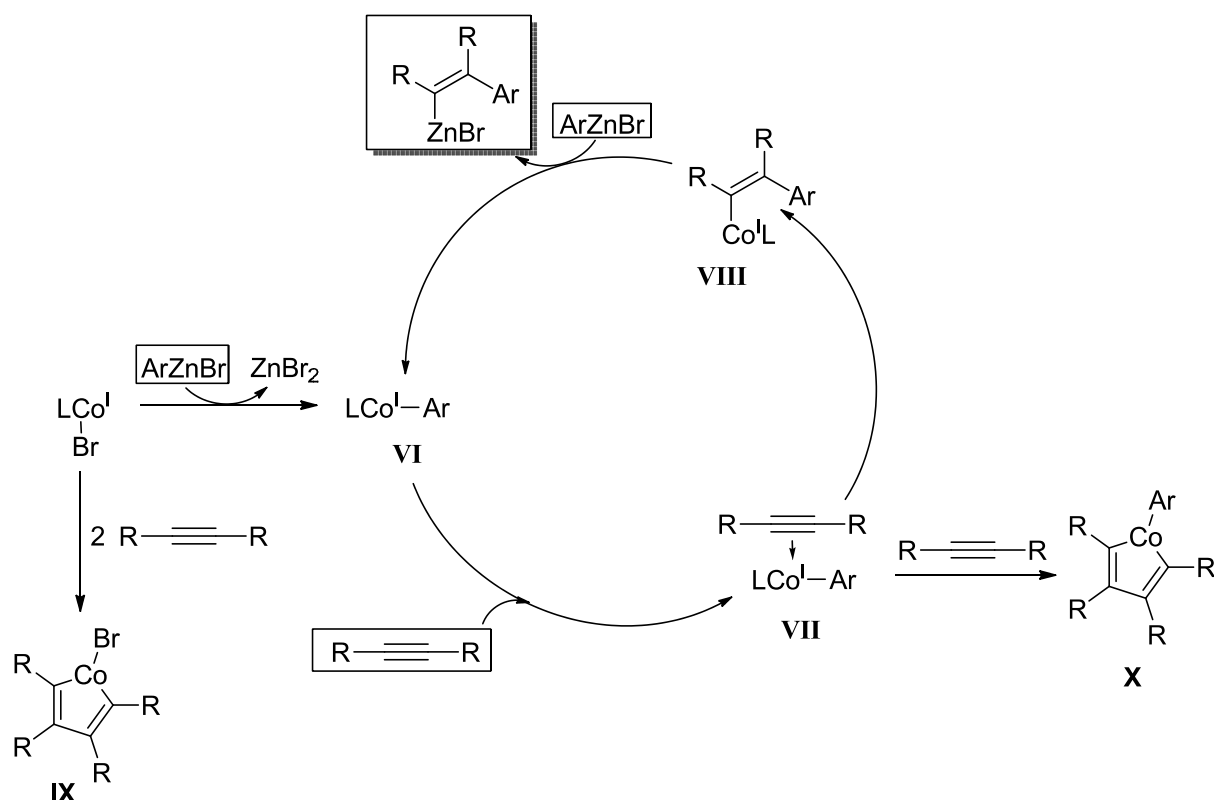


Schéma 123: Mécanisme proposé pour l'arylzincation des alcynes internes (L=2,2'-bipyridine)

A. Extension à l'arylzincation des ynamides

Suite à l'apparition de méthodes simples pour leur synthèse, les ynamides se sont imposés, dans la dernière décennie, comme des substrats d'une grande versatilité, attirant l'attention de nombreux chimistes⁶⁷. Dans le cadre de notre étude sur la carbométallation des alcynes internes, ces substrats nous ont attirés pour l'intérêt des produits alors obtenus, des énammides α -arylées, d'un intérêt certains dans nombre de domaines de la chimie (Schéma 124).

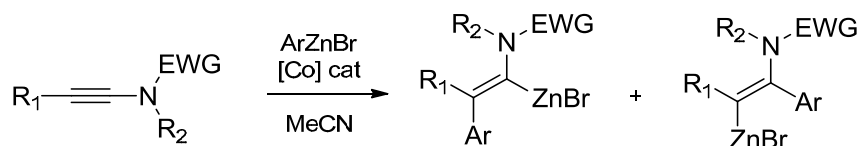


Schéma 124: Arylzincation des ynamides

⁶⁷ a) K.A. DeKorver, H. Li, A.G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Z. Yang, Y. Zhang, R.P. Hsung *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064

b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840

1. Rappels bibliographiques : carbométallation des ynamides

La réaction de carbométallation des ynamides a été étudiée dans le cas des nucléophiles organocuprates, organomagnésiens, et organozinciques.

a. Carbocupration

Le groupe de Marek a extensivement étudié la réaction de carbocupration des ynamides⁶⁸. Dans cette réaction, l'addition est toujours stéréosélective (*syn* addition). La régiosélectivité observée dépend de la nature du solvant. Lorsque le THF est utilisé, un mélange de régioisomère est obtenu, mais l'utilisation du diéther permet une réaction régiosélective, l'atome métallique étant introduit en position gémérale par rapport à l'atome d'azote, découle alors d'une chélation du métal par le groupe électroattracteur porté par l'atome d'azote (Schéma 125). Cette orientation est observée dans le cas des yne-sulfonamides et des yne-carbamates cycliques ou acycliques.

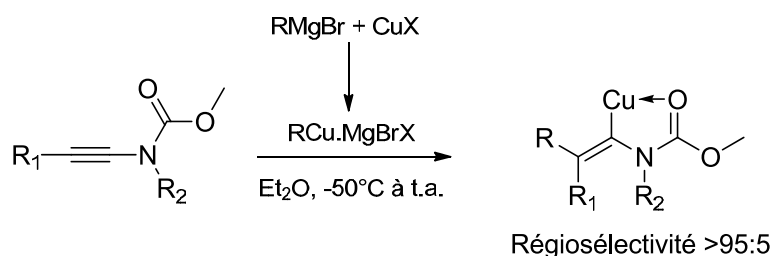


Schéma 125: Carbocupration des yne-carbamates

La nature de l'organocuprate ne semble pas avoir d'influence, et si les organocuprates de magnésium ont été utilisés dans la plupart des cas, les organocuprates de lithium peuvent être utilisés, au moins dans le cas des yne-carbamates cycliques. La nature du sel de cuivre utilisé est en revanche importante, les halogénures de cuivre donnant de meilleurs régiosélectivités. Dans le cas des carbamates cycliques (oxazolidones), l'utilisation de CuBr.SMe₂ fournit les meilleurs résultats.

⁶⁸ a) Y. Minko, M. Pasco, H. Chechik, I. Marek *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 526

b) A. Basheer, I. Marek *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, No. 77 et les références citées.

b. Carbomagnésiation

La réaction de carbométallation présentée ci-dessus est également possible en utilisant une quantité catalytique de sel de cuivre^{68a}. Dans ce cas, la réaction doit être effectuée à des températures légèrement plus élevées (-30°C au lieu de -50°C). De plus, seul le complexe CuBr.SMe₂, fournissant un vinylcuprate plus stable thermiquement, permet la réaction.

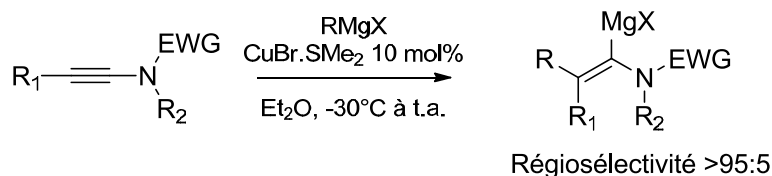


Schéma 126: Carbomagnésiation catalysée par le cuivre

c. Carbozincation

Le groupe de Lam a pu montrer que la catalyse par des complexes de rhodium permettait la carbozincation régio et stéréosélective (*syn* addition) des ynamides⁶⁹. Différents organozinciques peuvent être utilisés (aryl ou alkyl, RZnBr ou R₂Zn). La régiosélectivité observée est la même que dans le cas des carbocuprations et carbomagnésiation. Dans ce cas cependant, il est supposé qu'un intermédiaire organorhodium soit l'espèce effectuant la carbométallation.

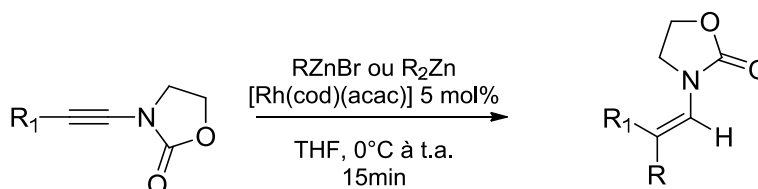


Schéma 127: Carbozincation des yne-carbamates cycliques catalysée par le rhodium

La réaction est cependant limitée au cas des yne-carbamates cycliques, les yne-carbamates acycliques et les yne-tosylamides ne permettant l'obtention que de régiosélectivités limitées.

Au vu de la facilité et de l'efficacité de leur synthèse, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la réaction des ynamides portant un groupement sulfone comme groupe

⁶⁹ a) B. Gourdet, H.-W. Lam *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802

b) B. Gourdet, M.E. Rudkin, C.A. Watts, H.-W. Lam *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849

électroattracteur. Lorsque ces réactifs sont mis en présence d'un arylzincique, dans les conditions développées pour l'arylzincation des alcynes internes, de premiers résultats encourageants ont été obtenus : en effet, dans ces conditions, l'énamide est obtenue avec un très bon rendement. Cependant, la régiosélectivité de la réaction est faible, avec seulement un rapport de 3 pour 1 en faveur du produit résultant de l'introduction du zinc en position geminale par rapport à l'atome d'azote. La réaction avec un ynamide substitué par un groupement aromatique résulte en un rendement proche, mais la régiosélectivité s'effondre totalement, résultant en un mélange équimolaire des deux régioisomères (Schéma 128).

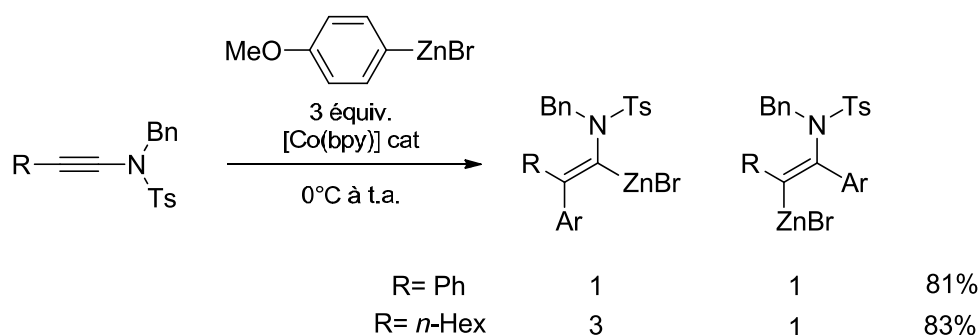


Schéma 128: Arylzincation des Tosylynamides

Plusieurs aménagements ont alors été amenés aux conditions réactionnelles : tout d'abord, la température a été maintenue à 0°C tout au long de la réaction. De plus, le complexe $\text{CoBr}_2(\text{phen})$ a été utilisé au lieu de $\text{CoBr}_2(\text{bipy})$. Ces modifications permettent alors d'obtenir une régiosélectivité de 5 pour 1 dans le cas où $\text{R} = n\text{-Hex}$. Cependant, la réaction avec l'ynamide portant un groupe phényle reste résolument non sélective dans ces conditions.

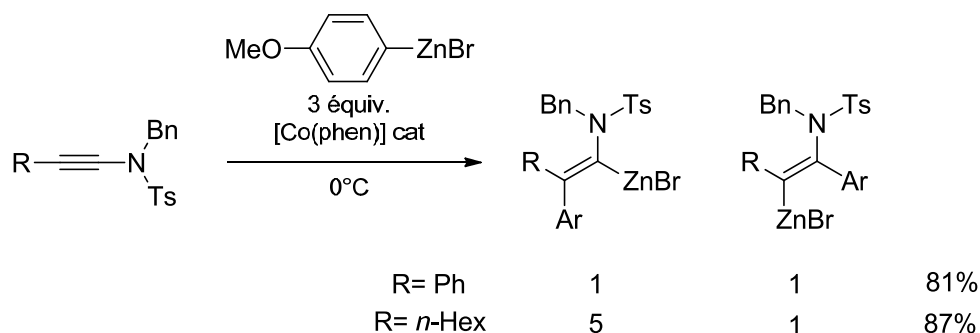


Schéma 129: Arylzincation des yne-tosylamides, conditions optimisées

L'utilisation des yne-carbamates permet cependant d'obtenir des résultats bien meilleurs dans le cas des substrats portant des substituants alkyles, sans améliorer la régiosélectivité dans le cas des substituants aryles.

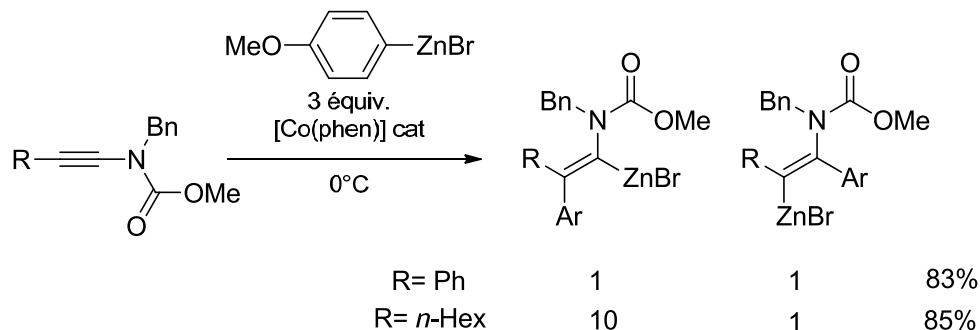


Schéma 130: Arylzincation des yne-carbamates

La réaction avec les carbamates cycliques s'effectue avec une régiosélectivité nettement moins bonne. L'utilisation du tertio-butylcarbamate (au lieu du méthylcarbamate) résulte en une inhibition totale de la réaction.

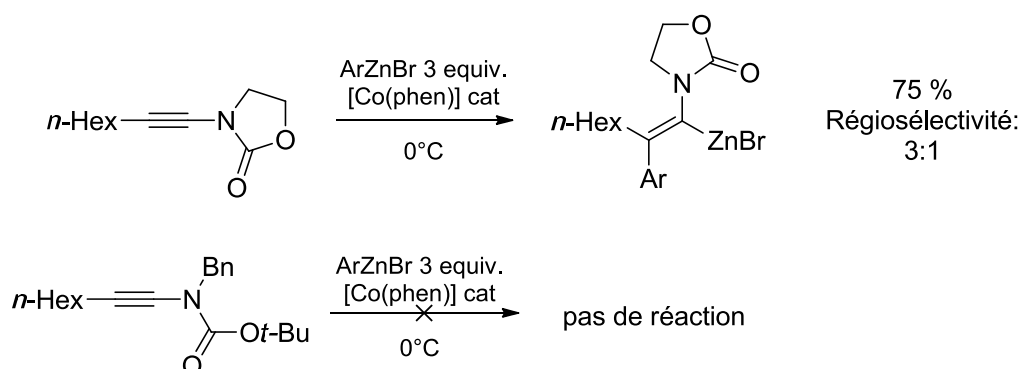


Schéma 131: Réaction avec un carbamate cyclique et le *t*-Butylcarbamate

Finalement, la réduction de l'excès d'arylzincique à 1,05 équivalents, dans la réaction d'arylzincation des yne-carbamates catalysée par $\text{CoBr}_2(\text{phen})$, si elle permet une consommation complète de l'ynamide, résulte, comme dans le cas des alcynes internes, en une baisse significative du rendement (57%, régiosélectivité 10 :1).

Du point de vue mécanistique, les observations expérimentales vont dans le sens d'un mécanisme similaire à celui proposé pour les alcynes internes (ci-dessus). Dans ce cas, la régiosélectivité en faveur de l'insertion du cobalt en position géminal par rapport à l'amine s'explique par la stabilisation du métal par chélation par le groupe électroattracteur.

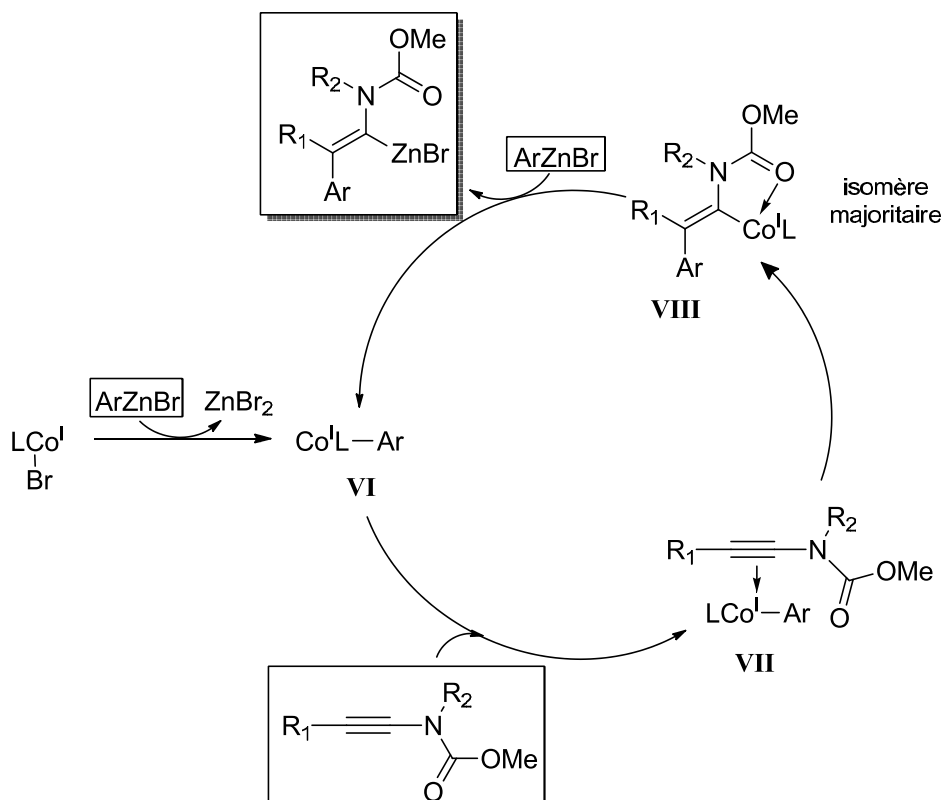


Schéma 132: Mécanisme plausible pour l'arylzincation des ynamides

Dans ce cas, la moins bonne régiosélectivité observée dans le cas des carbamates cycliques ou des tosylamides peut s'expliquer par une distance légèrement plus importante des atomes pouvant se lier au cobalt (due, dans le premier cas, à la géométrie cyclique, dans le deuxième, à la longueur de la liaison N-S). Notons cependant qu'une baisse somme toute peu importante de la température permet une augmentation significative de la régiosélectivité, ce qui semble indiquer un écart d'accessibilité des deux intermédiaires assez important. Finalement, l'absence de réactivité du *t*-Butylcarbamate pourrait s'expliquer par une plus grande difficulté de l'approche de l'ynamide due à l'encombrement stérique.

En conclusion, le système catalytique utilisant le $\text{CoBr}_2(\text{phen})$ permet, moyennant un large excès d'arylzincique, d'obtenir une carbométallation rapide et efficace des yne-carbamates, avec une bonne régiosélectivité. Sachant que la seule méthodologie existante pour la carbozincation des ynamides est limitée aux seuls carbamates cycliques, en utilisant un catalyseur de rhodium, cette méthodologie semble une alternative prometteuse, et l'extension à une plus grande variété d'ynamides et d'arylzinciques est actuellement en cours.

III. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons pu montrer que l'utilisation de la catalyse au cobalt permet à la fois la synthèse de l'arylzincique et l'arylzincation d'alcynes internes avec de bons rendements, et une très large tolérance des groupements fonctionnels. Cette méthodologie permet donc d'obtenir des dérivés de styrènes et de stilbènes densément fonctionnalisés, en un nombre réduit d'étapes. Utilisé en conjonction avec la synthèse, décrite au chapitre 1, des dérivés de phénylacétylène, cette réaction permet l'obtention rapide et efficace d'alcènes tetrasubstitués à partir de bromoalcynes, par une succession de réactions « one-pot », toutes impliquant le cobalt.

Nous avons pu tenter d'appliquer ces principes à la synthèse de modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (Schéma 133), mais, comme souvent, le passage de substrats modèles aux cibles réelles s'est avéré périlleux. Cependant, certains résultats que nous avons obtenus donnent bon espoir d'aboutir à des synthèses versatiles de ce type de composés.

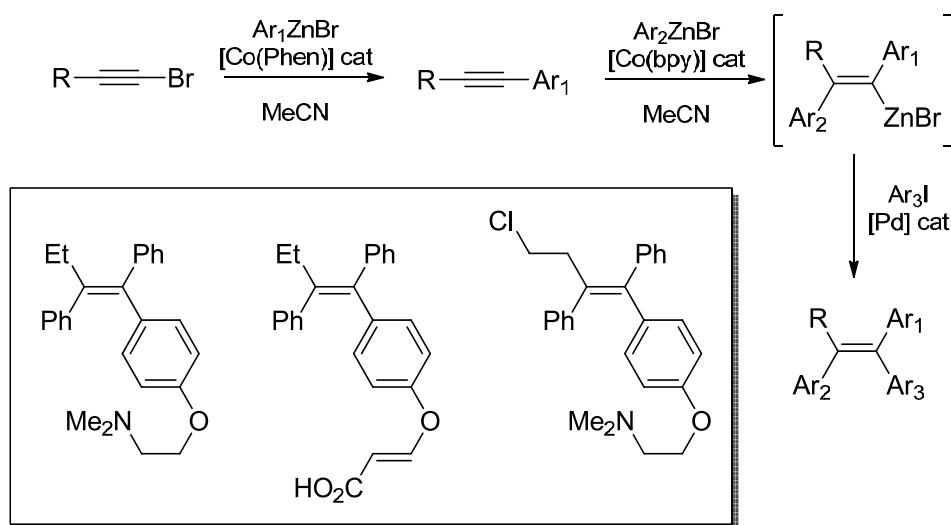


Schéma 133: Schéma de principe pour la synthèse de SERM

Finale­ment, l'arylzincation des ynamides semble être une réaction prometteuse, permettant un accès facile à des molécules d'une grande complexité. Si, à l'heure de la rédaction de cette thèse, son étude n'en est qu'à ses balbutiements, les premiers résultats présentés ci-dessus permettent d'en envisager le développement et l'utilité avec confiance.

Conclusion générale et Perspectives

En conclusion, nous avons donc pu utiliser la catalyse au cobalt pour des réactions impliquant les arylzinciques, formés en utilisant ce métal bon marché, et plusieurs dérivés d'alcynes. Ainsi, il est possible de former des vinylzinciques trisubstitués par arylzincation des alcynes, de façon stéréosélective et, dans le cas des dérivés de phénylacétylènes, de façon parfaitement régiosélective. Les substrats utilisés dans ce dernier cas peuvent également être préparés en utilisant le cobalt, par couplage croisé entre les organozinciques et les bromoalcynes. Si ces derniers ne sont pas les plus courants des dérivés d'alcynes, ils sont aisément obtenus dans des conditions douces, ne nécessitant le plus souvent pas de purification au delà d'une simple extraction liquide-liquide. Ces deux réactions peuvent être combinées dans une synthèse 'one-pot', stéréo et régiosélective, de trans-stilbènes hautement fonctionnalisés. Vu l'importance de ces derniers, notamment du fait de leur activité biologique (action sur les récepteurs des oestrogènes), cette méthodologie pourrait être utilisée afin de produire de nombreux analogues portant diverses fonctionnalités sur les substituants de la double liaison.

L'utilisation de complexes préformés de cobalt permet de simplifier encore plus l'utilisation de métal, les deux complexes présentés, $[\text{CoBr}_2(\text{bpy})]$ et $[\text{CoBr}_2(\text{phen})]$, étant stables vis-à-vis de l'air et de l'humidité (contrairement au bromure de cobalt, qui est fortement hygroscopique). Si ces complexes ne permettent pas de progrès pour la synthèse des arylzinciques, leur activité dans les réactions avec les dérivés d'alcynes est remarquable, et notamment dans la suppression des voies réactionnelles usuellement observées dans les réactions des alcynes avec les complexes de cobalt(I), notamment le couplage oxydant mentionné au chapitre 3.

Les deux méthodologies présentées font d'ors et déjà l'objet d'extension actuellement à l'étude au laboratoire : l'arylzincation des ynamides devrait permettre l'accès à des ènamides densément fonctionnalisés dans des conditions simples et pratiques. La préparation de ces molécules n'étant pas triviale, il est probable que cette méthodologie se révèle particulièrement intéressante. La même réaction appliquée à d'autres alcynes portant un

hétéroatome devrait également permettre l'accès à de nombreuses structures complexes, fortement substituées et fonctionnalisées.

Le couplage croisé des alkylzinciques avec les bromoalcynes permet lui aussi un accès aisé à des structures d'une importance considérable dans divers domaines de la chimie, les dialkylacétylènes dissymétriques. Là encore, la plupart des méthodologies permettant l'accès à ce type de motif sont moins directes et simples que celle promises par les derniers résultats obtenus.

Finalement, les complexes $[\text{CoBr}_2(\text{bpy})]$ et $[\text{CoBr}_2(\text{phen})]$ semblent permettre une réactivité spécifique, hautement sélective dans le cas des dérivés d'alcynes, mais dont le potentiel n'a pu qu'être effleuré au cours de cette thèse.

Partie Expérimentale

General Information. Tetrahydrofuran and toluene were purified according to the method of Grubbs.¹ Organic solutions were concentrated under reduced pressure on a Büchi rotary evaporator. Chromatographic purification of products was accomplished using forced-flow chromatography on Geduran Silica Gel 60 40-63 mesh according to the method of Still.² Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck 0.20 mm silica gel 60-F₂₅₄ plates. Visualisation of the developed chromatogram was performed by UV (254 nm) and fluorescence quenching using potassium permanganate or phosphomolybdic acid. Gas Liquid Chromatography (GLC) assays to optimize the reaction were developed using standard samples. ¹H, and ¹³C NMR spectra were recorded on Brücker AC-300 (300 MHz and 75 MHz respectively) as noted, and are internally referenced to residual solvent signals (CDCl₃ or CD₂Cl₂). Data for ¹H and ¹³C NMR are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, hept = heptuplet, m = multiplet), coupling constant, integration and assignment. IR spectra were recorded on a Brucker Tensor (Attenuated Total Reflection) spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm⁻¹). Mass spectra were obtained from the Ecole Polytechnique Mass Spectral facility. Gas Liquid Chromatography (GLC) was performed on a Perichrom PR 2100 2317 Series gas chromatograph equipped with a split-mode, capillary injection system and flame ionisation detectors using a SGE apolar ID-BP1 (25 m x 0.32 mm) column. Filtration of arylzinc containing solutions was carried on using Whatman PTFE syringe filter ReZist-30 0.45 μ m.

Anhydrous CoBr₂ was purchased from Alfa Aesar; Zinc dust was purchased from Sigma-Aldrich. Acetonitrile was purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Allyl chloride, trifluoroacetic acid, 2,2'-bipyridyl, all aryl halides, and terminal alkynes were purchased from the usual suppliers (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar and Acros Organics) and used as received.

¹ A.B. Pangborn; M.A. Giardello; R.H. Grubbs; R.K. Tosen; F.J. Timmers *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.

² W.C. Still; M. Kahn; A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

I. Preparation of the catalysts [CoBr₂(phen)] and [CoBr₂(bpy)]

Note: This methodology was adapted from the synthesis of [CoBr₂(bpy)] by Labbé and Buriez.³

Anhydrous cobalt bromide (1 equiv) was dissolved in freshly distilled MeCN (ca 1M), providing a dark blue solution, to which the ligand (1 equiv.) was added, causing the immediate precipitation of solids. The mixture was stirred overnight, then filtered over sintered glass, to provide a blue-grey powder ([CoBr₂(phen)]) or a grey powder ([CoBr₂(bpy)]), that was dried under high vacuum at 80°C for 24h.

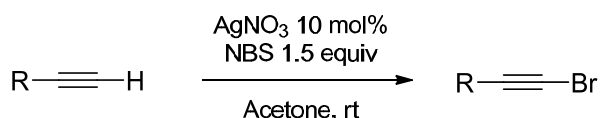
Elemental analysis: [CoBr ₂ (phen)]:	Calc.: C: 36.13%; H: 2.02%; N: 7.02%;
	Found: C: 35.87%; H: 1.96%; N: 6.78%
[CoBr ₂ (bpy)(MeCN) ₂]:	Calc.: C: 36.79%; H: 3.09%; N: 12.26%
	Found: C: 36.66%; H: 2.95%; N: 12.16%

³ L. Polleux; E. Labbé; O. Buriez; J. Périchon *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4678.

II. Reaction used for Chapter 2: Arylation of bromoalkynes

A. Synthesis of starting materials:

General Procedure A: Bromination of terminal alkynes:¹



To a solution of the alkyne (1 equiv) in acetone (0.25 M) were added, at the same time, AgNO₃ (10 mol%) and N-Bromosuccinimide (1.5 equiv). The medium was stirred until full consumption of the starting alkyne (observed by GC on hydrolyzed aliquots). The reaction mixture was diluted with water, and extracted several times with petroleum ether. The combined organic phases were washed with water and brine, and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the purity of the bromoalkyne was assessed by GC and ¹H NMR. If not acceptable, filtration of the crude mixture over silica gel allowed adequate purification for all the bromoalkynes used in this study.

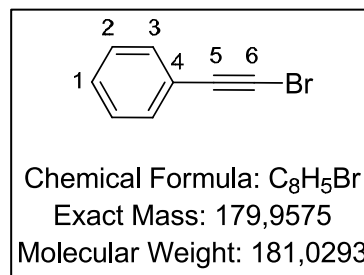
For 1-Bromo-2-Phenylacetylene and 1-Bromo-octyne, the work-up procedure was modified as follows: once all the starting material had been consumed, the solvent was evaporated. The resulting solids were taken in petroleum ether, and filtered over celite. Evaporation of the solvent afforded the pure bromoalkyne.

1-bromo-2-phenylacetylene (CAS: 932-87-6):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H).

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 132.5 (CH, C₃), 129.3 (CH, C₁), 128.9 (CH, C₂), 123.1 (C_q, C₄), 80.4 (C_q, C₅), 50.1 (C_q, C₆).



¹ H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert *Angew. Chem.* **1984**, 96, 721.

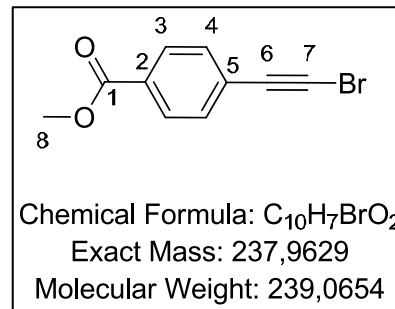
(4-methoxycarbonylphenyl)ethynyl bromide (CAS: 225928-

10-9):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.98 (d, J=8.6 Hz, 2H, H₃), 7.50 (d, J=8.6Hz, 2H, H₄), 3.91 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 166.5 (C_q, C₁), 132.1 (CH, C₄), 130.1 (C_q, C₂), 129.6 (CH, C₃), 127.4 (C_q, C₅), 79.6 (C_q, C₆), 53.5 (C_q, C₇), 52.4 (CH₃, C₈).

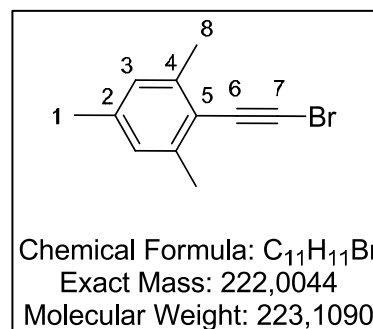


2-Bromoethynyl-1,3,5-trimethyl-benzene (CAS: 33675-49-9):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 6.86 (s, 2H, H₃), 2.40 (s, 6H, H₈), 2.28 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 141.1 (C_q, C₄), 138.2 (C_q, C₂), 127.7 (CH, C₃), 119.7 (C_q, C₅), 78.3 (C_q, C₆), 55.5 (C_q, C₇), 21.5 (CH₃, C₁), 21.0 (CH₃, C₈).

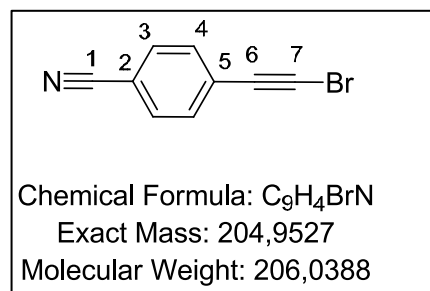


2-Bromoethynyl-1,3,5-trimethyl-benzene (CAS: 157729-39-0):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H₃), 7.53 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 132.7 (CH, C₄), 132.2 (CH, C₃), 127.7 (CH, C₂), 118.4 (C_q, C₁), 112.3 (C_q, C₅), 78.7 (C_q, C₆), 55.5 (C_q, C₇).



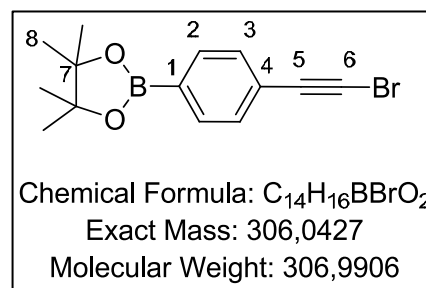
2-(4-Bromoethynyl-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane:

Prepared using General Procedure A

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_2), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_3), 1.34 (s, 6H, H_8).

^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 134.7 (CH , C_2), 131.3 (CH , C_3), 125.5 (C_q , C_4), 84.2 (C_q , C_7), 80.4 (C_q , C_5), 51.3 (C_q , C_6), 25.0 (CH_3 , C_8). (Note: the signal for C_1 could not be detected)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BBrO}_2$: 306.0427; Found:306.0423

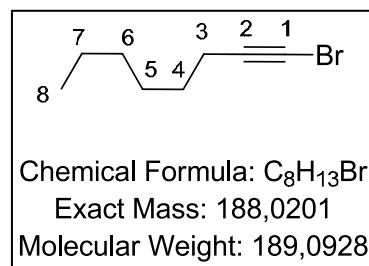


1-Octynyl bromide (CAS: 38761-67-0):

Prepared using General Procedure A

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 2.20 (t, J =7.0 Hz, 2H, H_3), 1.56-1.45 (m, 2H, H_4), 1.43-1.23 (m, 6H, H_5 & H_6 & H_7), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 80.7 (C_q , C_2), 37.6 (C_q , C_1), 31.4 (CH_2 , C_7), 28.6 (CH_2 , C_5), 28.4 (CH_2 , C_4), 22.7 (CH_2 , C_6), 19.8 (CH_2 , C_3), 14.2 (CH_3 , C_8).

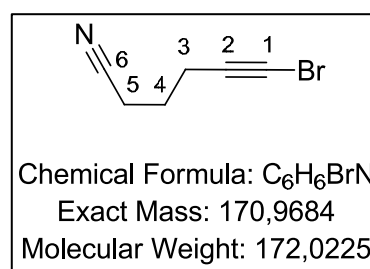


6-Bromo-hex-5-ynenitrile²:

Prepared using General Procedure A

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H_3), 1.88 (p, J = 7.0 Hz, 2H, H_4).

^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 119.0 (C_q , C_6), 63.5 (C_q , C_2), 40.5 (C_q , C_1), 24.4 (CH_2 , C_5), 19.0 (CH_2 , C_4), 16.3 (CH_2 , C_3).



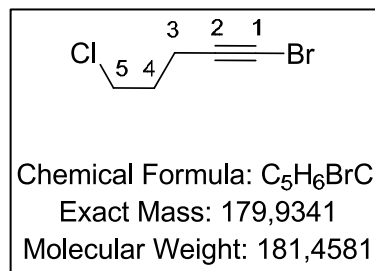
² Y. Li, J. Zhao, H. Chen, B. Liu, H. Jiang *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3545

1-bromo-5-chloro-pent-1-yne (CAS: 87750-57-0):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 3.65 (t, J= 6.3 Hz, 2H, H₅), 2.42 (t, J= 6.8 Hz, 2H, H₃), 1.97 (p, J= 6.6 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 78.6 (C_q, C₂), 43.6 (CH₂, C₅), 39.2 (C_q, C₁), 31.1 (CH₂, C₃), 17.3 (CH₂, C₄).



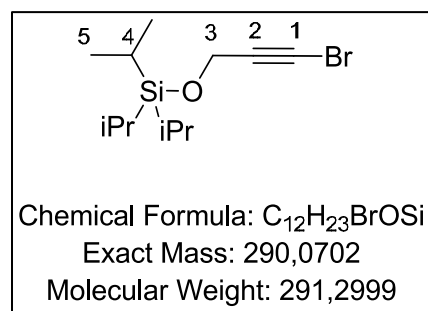
(3-Bromo-prop-2-ynyloxy)-triisopropyl-silane :

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 4.40 (s, 2H, H₃), 1.15-1.04 (m, 21H, H₄ & H₅).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 78.9 (C_q, C₂), 52.9 (CH₂, C₃), 44.5 (C_q, C₁), 18.0 (CH₃, C₅), 12.1 (CH, C₄).

HRMS: Calculated for C₁₂H₂₃BrOSi: 290.0702; Found: 290.0706

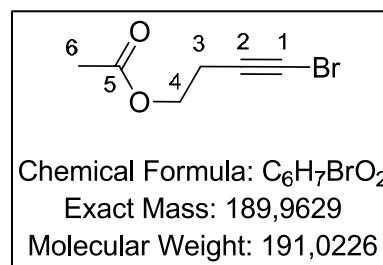


1-Brom-4-acetoxy-1-butyne (CAS: 21565-83-3):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 4.15 (t, J= 6.8 Hz, 2H, H₄), 2.54 (t, J= 6.8 Hz, 2H, H₃), 2.07 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 170.9 (C_q, C₅), 76.1 (C_q, C₂), 62.0 (CH₃, C₆), 40.2 (C_q, C₁), 21.0 (CH₂, C₄), 20.3 (CH₂, C₃).

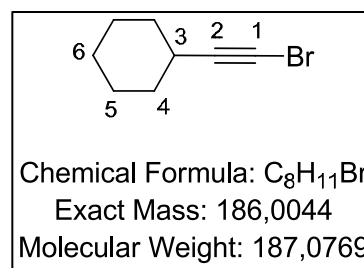


(Bromoethynyl)cyclohexane (CAS: 66684-39-7):

Prepared using General Procedure A

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 2.39 (td, J=9.2 Hz, J= 4.6 Hz, 1H, H₃), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 3H).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 84.6 (C_q, C₂), 37.9 (C_q, C₁), 32.5 (CH₂), 30.3 (CH, C₃), 25.9 (CH₂), 24.9 (CH₂).

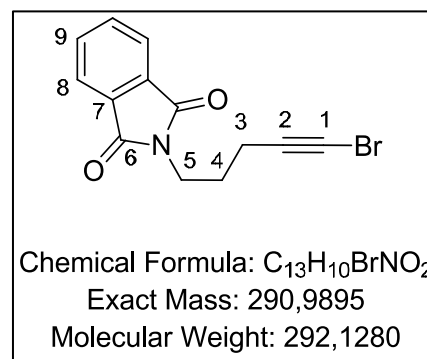


N-(5-bromopent-4-ynyl) phthalimide (CAS: 156050-49-6):

Prepared using General Procedure A

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 7.84 (td, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_9), 7.51 (td, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2H, H_8), 3.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_5), 2.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_3), 1.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_4).

^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 168.5 (C_q, C_6), 134.1 (CH, C_8), 132.3 (C_q, C_7), 123.4 (CH, C_9), 79.1 (C_q, C_2), 38.9 (C_q, C_1), 37.4 (CH_2, C_5), 27.1 (CH_2, C_4), 17.8 (CH_2, C_3).

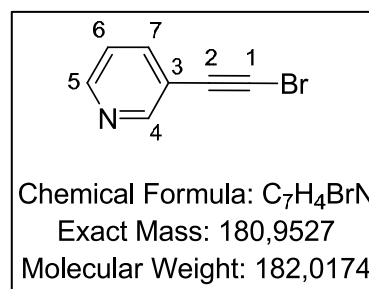


3-Bromoethynyl-pyridine (CAS: 218431-38-0):

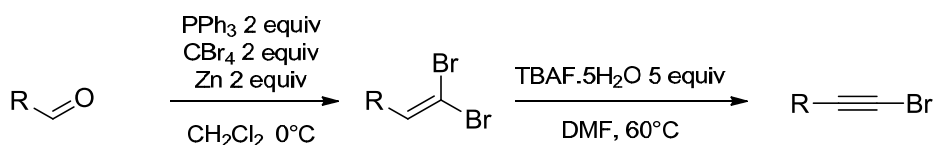
Prepared using General Procedure A

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 8.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_4), 8.56 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_5), 7.73 (td, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_7), 7.25 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 152.8 (CH, C_4), 149.1 (CH, C_5), 139.1 (CH, C_7), 123.1 (CH, C_6), 120.1 (C_q, C_3), 77.1 (C_q, C_2), 53.9 (C_q, C_1).



General Procedure B: Dehydrodebromination of *gem*-dibromostyrene derivatives:³



To a solution of PPh_3 (2 equiv), Zinc dust (2 equiv) and the aldehyde in acetonitrile was added, at 60°C , by portions, CBr_4 (2 equiv). The reaction was followed by GC on hydrolysed aliquots. Once all the starting aldehyde was consumed, the solvent was evaporated, and the residue was taken up in Petroleum Ether, filtered over Celite. The solvent was evaporated, and the crude thus obtained was purified by column chromatography to yield the *gem*-dibromoolefine.

³ M. Okutani, Y. Mori *J Org. Chem.* **2009**, 74, 442.

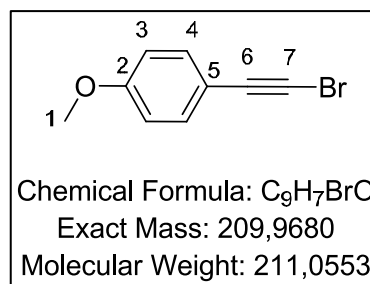
To a solution of the *gem*-dibromoolefine (1 equiv) in DMF was added TBAF.3H₂O (5 equiv). The medium was heated to 60°C until total consumption of the starting material. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed several times with water, then with brine, dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent furnished a crude bromoalkyne, which was purified by column chromatography.

1-bromo-2-(4-methoxyphenyl)acetylene (CAS: 33675-41-1):

Prepared using General Procedure B

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.43 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H₄), 7.28 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H₃), 3.83 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 160.0 (C_q, C₂), 133.6 (CH, C₄), 114.9 (C_q, C₅), 114.1 (CH, C₃), 80.1 (C_q, C₆), 51.4 (CH₃, C₁), 47.8 (C_q, C₇).

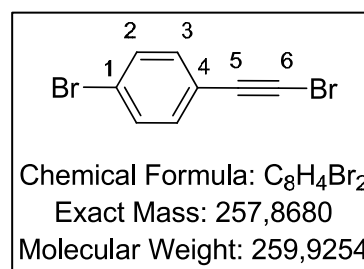


1-bromo-2-(4-bromophenyl)acetylene (CAS: 934-94-1):

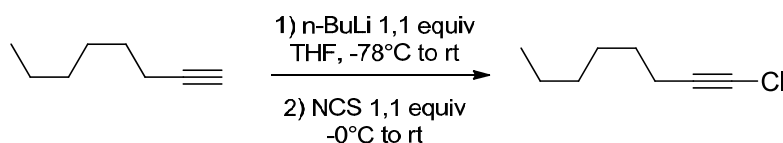
Prepared using General Procedure B

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.43 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H₂), 7.28 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 133.6 (CH, C₃), 131.8 (CH, C₂), 123.2 (C_q, C₄), 121.8 (C_q, C₁), 79.2 (C_q, C₅), 51.4 (C_q, C₆).



1-Octynyl chloride (CAS: 64531-26-6):⁴



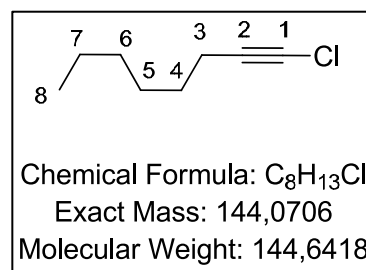
To a solution of 1-Octyne (1 equiv, 20 mmol) in dry THF was added, dropwise, n-BuLi (1.2 M in hexanes, 1.1 equiv, 22 mmol), at -78°C. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 1h. Then, the medium was cooled to -40°C, and N-Bromosuccinimide was added. The medium was slowly warmed to room temperature and stirred at room temperature for 1h, after which the reaction mixture was poured on ice. The

⁴ R.E. Murray *Synth. Commun.* **1980**, 10, 345.

mixture was extracted with Et₂O, the combined organic phases dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated to provide the pure title compound ().

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 2.16 (t, J=7.0 Hz, 2H, H₃), 1.50-1.44 (m, 2H, H₄), 1.41-1.24 (m, 6H, H₅ & H₆ & H₇), 0.89 (t, J= 6.8 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 69.9 (C_q, C₂), 57.0 (C_q, C₁), 31.5 (CH₂, C₇), 28.6 (CH₂, C₅), 28.5 (CH₂, C₄), 22.7 (CH₂, C₆), 18.9 (CH₂, C₃), 14.2 (CH₃, C₈).



B. Synthesis of Arylzinc, and cross-coupling reaction:

General Procedure C : arylzinc preparation and cross-coupling reaction with PPh₃ as ligand:

Preparation of the arylzinc:

To an solution of CoBr₂ (1 mmol, 220 mg, 13 mol%) and Zn dust (20 mmol, 1.3 g, 2,6 equiv) in MeCN (6 mL) were added AllylCl (0.25 mL, 3mmol, 30 mol%) and TFA (0.1 mL), at room temperature under vigorous stirring. This caused a rise in temperature, production of gases, and a change of the color of the mixture from blue to orange to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, ArBr (7.5 mmol, 1 equiv) was added. The reaction was followed by GC on iodolyzed aliquots. Once all the starting bromide was consumed, stirring was interrupted; the reaction medium was taken in a 10 mL syringe, and filtered through a syringe filter. The starting flask was rinsed with MeCN (6 mL), which was filtered in the same manner, providing 12mL of a cobalt-containing arylzinc bromide solution. An internal standard was added (decane or dodecane, 100μL), and the solution was titrated by GC on an iodolyzed aliquot.

Cross-coupling:

The solution of arylzinc bromide was cooled to 0°C, PPh₃ (2 mmol, 2equiv vs CoBr₂) was added, and the mixture was stirred for ca. 5 minutes, before the bromoalkyne (0.58 equiv vs ArZnBr) was added. The reaction was then stirred at room temperature, and followed by GC on hydrolyzed aliquots, until all of the bromoalkyne was consumed. Aqueous hydrochloric

acid (ca 2M, 20 mL) and Et₂O (20 mL) were then added to the reaction mixture and stirred for 5 min. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted 3 times with Et₂O (20 mL). The combined organic phases were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO₂, Petroleum Ether/ Ethyl Acetate).

General Procedure D : arylzinc preparation and cross-coupling reaction with CoBr₂(phen) as catalyst:

To an solution of [CoBr₂(Phen)] (1 mmol, 399 mg, 10 mol%) and Zn dust (20 mmol, 1.3 g, 2 equiv) in MeCN (8 mL) were added AllylCl (0.25 mL, 3mmol, 30 mol%) and TFA (0.1 mL), at room temperature under vigorous stirring. This caused a rise in temperature, production of gases, and a change of the color of the mixture from blue to orange to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, ArBr (10 mmol, 1 equiv) was added. The reaction was followed by GC on iodolyzed aliquots. Once all the starting bromide was consumed, stirring was interrupted; the reaction medium was taken in a 10 mL syringe, and filtered through a syringe filter. The starting flask was rinsed with MeCN (7 mL), which was filtered in the same manner, providing 15mL of a cobalt-containing arylzinc bromide solution. An internal standard was added (decane or dodecane), and the solution was titrated by GC on an iodolyzed aliquot. The solution was cooled to 0°C in a water/ice bath, and the bromoalkyne (0.95 equiv vs ArZnBr) was added. The reaction was followed by GC on hydrolyzed aliquots, until all of the bromoalkyne was consumed. Aqueous hydrochloric acid (ca 2M, 20 mL) and Et₂O (20 mL) were then added to the reaction mixture and stirred for 5 min. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted 3 times with Et₂O (20 mL). The combined organic phases were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO₂, Petroleum Ether/ Ethyl Acetate).

Alternative methods for filtration of the arylzinc solution:

While the method described above is well adapted for a scale inferior to ca 15mmol of starting aryl bromide, other methods can be used: filtering canula (eg a filter paper cone was adapted to a Teflon canula using Teflon tape), and filtration over Celite (packing the celite with acetonitrile which was then discarded, and cooling the arylzinc solution to 0°C before

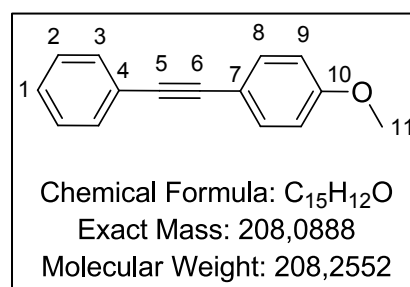
filtration) have also been used with minimal (<5%) loss of arylzinc (as shown by GC on iodolyzed aliquots).

1-methoxy-4-(phenylethynyl)benzene (CAS: 7380-78-1):

Prepared using General Procedure C and D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.53-7.44 (m, 4H, H₃ & H₈), 7.38-7.31 (m, 3H, H₁ & H₂), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₉), 3.83 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.8 (C_q, C₁₀), 133.2 (CH, C₈), 131.6 (CH, C₃), 128.4 (CH, C₂), 128.1 (CH, C₁), 123.8 (C_q, C₄), 115.5 (C_q, C₇), 114.1 (CH, C₉), 89.5 (C_q, C₅ or C₆), 88.2 (C_q, C₅ or C₆), 55.5 (CH₃, C₁₁).

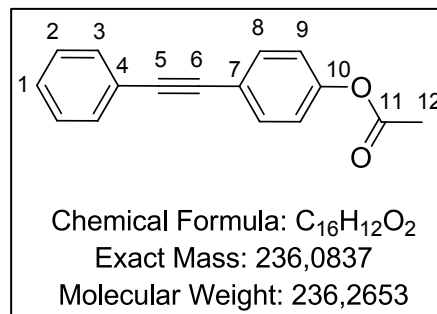


4-(phenylethynyl)phenyl acetate⁵:

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.56-7.51 (m (overlap with d, J = 8.5 Hz), 4H, H₃ & H₈), 7.36-7.33 (m, 3H, H₁ & H₂), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₉), 2.31 (s, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 169.3 (C_q, C₁₁), 150.6 (C_q, C₁₀), 132.9 (CH, C₃ or 8), 131.7 (CH, C₃ or 8), 128.5 (CH, C₂), 128.4 (CH, C₁), 123.3 (C_q, C₄), 121.8 (CH, C₉), 121.1 (C_q, C₇), 89.6 (C_q, C₅ or 6), 88.7 (C_q, C₅ or 6), 21.3 (CH₃, C₁₂).



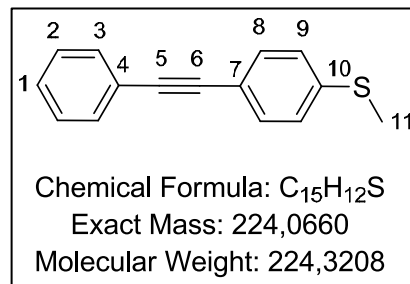
⁵ M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, S. Jajarmi *Applied Catal. A: General* **2010**, 390, 135; J.R. Harjani, T.J. Abraham, P.J. Scammels, A.T. Gomez, R.D. Singer, M.T. Garcia *Green Chemistry* **2010**, 12, 650

Methyl(4-(phenylethynyl)phenyl)sulfane (CAS: 33533-42-5):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.56-7.52 (m, 2H, H₃), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₈), 7.38-7.34 (m, 3H, H₁ & H₂), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₉), 2.52 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 139.5 (C_q, C₁₀), 132.0 (CH, C₈), 131.7 (CH, C₃), 128.5 (CH, C₂), 128.3 (CH, C₁), 126.1 (CH, C₉), 123.5 (C_q, C₄), 119.7 (C_q, C₇), 89.6 (C_q, C₅ or 6), 89.3 (C_q, C₅ or 6), 15.6 (CH₃, C₁₁).

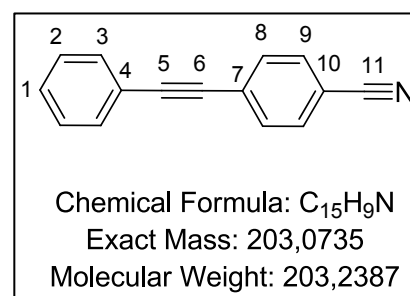


4-(phenylethynyl)benzonitrile (CAS: 29822-79-5):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.66-7.57 (m, 4H, H₉ & H₈), 7.56-7.52 (m, 2H, H₃), 7.41-7.36 (m, 3H, H₁ & H₂).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 132.2 (CH, C₈), 132.1 (CH, C₃), 131.9 (CH, C₉), 129.3 (CH, C₁), 128.6 (CH, C₂), 128.4 (C_q, C₇), 122.3 (C_q, C₄), 118.7 (C_q, C₁₁), 111.6 (C_q, C₁₀), 93.9 (C_q, C₅), 87.9 (C_q, C₆).



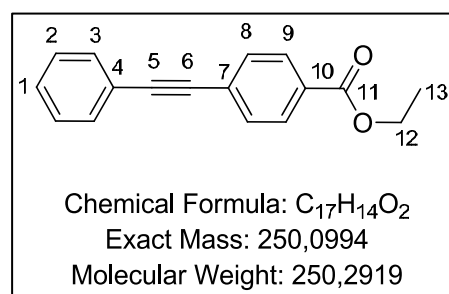
Ethyl 4-(phenylethynyl)benzoate (CAS: 63164-96-5):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₉), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₈), 7.57-7.53 (m, 2H, H₃), 7.38-7.35 (m, 3H, H₁ & H₂), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₁₂), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 166.2 (C_q, C₁₁), 131.9

(CH, C₃), 131.6 (CH, C₈), 130.0 (C_q, C₇), 129.6 (CH, C₉), 128.9 (CH, C₁), 128.6 (CH, C₂), 128.0 (C_q, C₁₀), 122.9 (C_q, C₄), 92.4 (C_q, C₅), 88.8 (C_q, C₆), 61.3 (CH₂, C₁₂), 14.5 (CH₃, C₁₃).



Methyl 4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)benzoate:

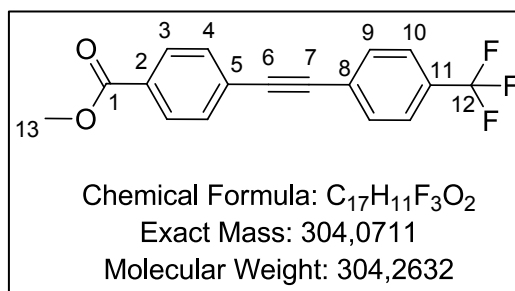
Prepared using General Procedure C and D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₃), 7.70-7.55 (m, 6H, H₄ & H₉ & H₁₀), 3.93 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 166.5 (C_q, C₁), 132.1 (CH, C₉), 131.8 (CH, C₄), 130.5 (q, J_{CF} = 33 Hz, C_q, C₁₁), 130.2 (C_q, C₅), 129.7 (CH, C₃), 127.3

(C_q, C₂), 126.6 (C_q, C₈), 125.5 (d, J_{CF} = 4 Hz, CH, C₁₀), 124.0 (q, J_{CF} = 271 Hz, C_q, C₁₂), 90.9 (C_q, C₇), 90.8 (C_q, C₆), 55.3 (CH₃, C₁₃).

HRMS: Calculated for C₁₇H₁₁F₃O₂: 304.0711; Found:304.0710

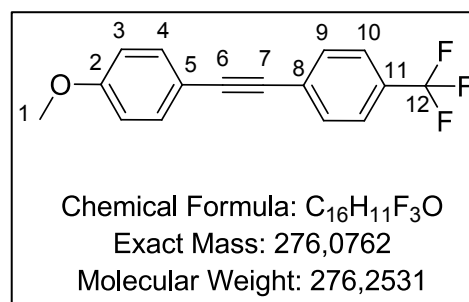


1-methoxy-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)benzene (CAS: 40474-01-9):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.60 (m, 4H, H₉ & H₁₀), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₃), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₄), 3.84 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 160.2 (C_q, C₂), 133.4 (CH, C₃), 131.7 (CH, C₉), 129.7 (q, J = 33 Hz, C_q, C₁₁), 127.6 (d, J = 1.4 Hz, C_q, C₈), 125.4 (q, J = 4 Hz, CH, C₁₀), 124.2 (q, J = 270 Hz, C_q, C₁₂), 114.8 (C_q, C₅), 114.3 (CH, C₄), 92.1 (C_q, C₆), 87.0 (C_q, C₇), 55.5 (CH₃, C₁).

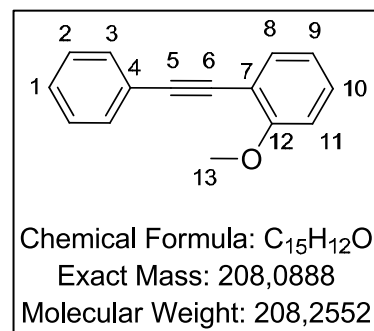


1-methoxy-2-(phenylethynyl)benzene (CAS: 41398-67-8):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.60-7.56 (m, 2H, H₃), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₈), 7.39-7.29 (m, 4H, H₁ & H₂ & H₁₀), 6.98-6.89 (m, 2H, H₉ & H₁₁), 3.93 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 160.1 (C_q, C₁₂), 133.7 (CH, C₈), 131.8 (CH, C₃), 129.9 (CH, C₁₀), 128.4 (CH, C₂), 128.2 (CH, C₁), 123.7 (C_q, C₄), 120.6 (CH, C₉), 112.6 (C_q, C₇), 110.9 (CH, C₁₁), 93.6 (C_q, C₆), 85.9 (C_q, C₅), 56.0 (CH₃, C₁₃).

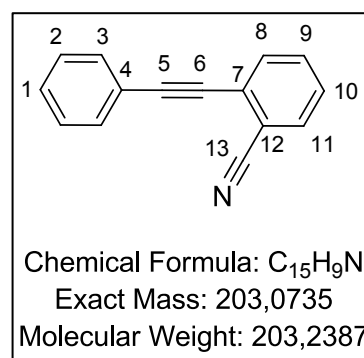


2-(phenylethynyl)benzonitrile (CAS: 32183-76-9):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.64-7.57 (m, 4H, H₃ & H₈ & H₉), 7.53 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H₁₁), 7.41-7.34 (m, 4H, H₁ & H₂ & H₁₀).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 132.6 (CH, C₉), 132.4 (CH, C₈), 132.0 (CH, C₁₁), 131.9 (CH, C₃), 129.2 (CH, C₁₀), 128.4 (CH, C₂), 128.2 (CH, C₁), 127.1 (C_q, C₇), 122.0 (C_q, C₄), 117.5 (C_q, C₁₃), 115.2 (C_q, C₁₂), 95.9 (C_q, C₅), 85.6 (C_q, C₆).



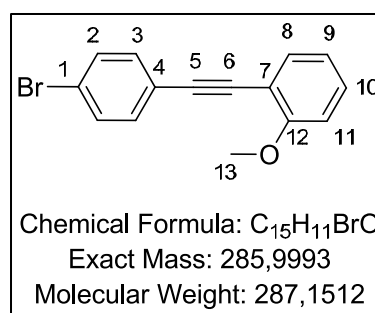
1-methoxy-2-((4-bromophenyl)ethynyl)benzene:

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.51-7.40 (m, 5H, H₂ & H₃ & H₈), 7.32 (ddd, J = 8.3Hz, J = 7.6Hz, J = 1.7Hz, 1H, H₁₀), 6.98-6.89 (m, 2H, H₁₁ & H₉), 3.92 (s, 3H, H₁₃)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 160.1 (C_q, C₁₂), 133.7 (CH, C₈), 133.2 (CH, C₃), 131.6 (CH, C₂), 130.2 (CH, C₁₀), 122.7 (C_q, C₁), 122.4 (C_q, C₄), 120.7 (CH, C₉), 112.2 (C_q, C₇), 110.9 (CH, C₁₁), 92.5 (C_q, C₅), 87.1 (C_q, C₆), 56.0 (CH₃, C₁₃).

HRMS: Calculated for C₁₅H₁₁BrO: 285.9993; Found:285.9970

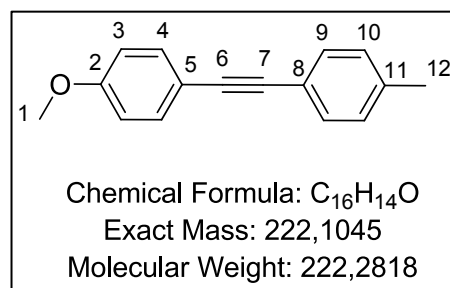


1-methoxy-4-(p-tolyethynyl)benzene (CAS: 24785-38-4):

Prepared using General Procedure C and D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₄), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₉), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H₁₀), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₃), 3.83 (s, 3H, H₁), 2.39 (s, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.6 (C_q, C₂), 138.1 (C_q, C₁₁), 133.1 (CH, C₄), 131.5 (CH, C₉), 129.2 (CH, C₁₀), 120.7 (C_q, C₈), 115.8 (C_q, C₅), 114.1 (CH, C₃), 88.8 (C_q, C₆), 88.3 (C_q, C₇), 55.4 (CH₃, C₁), 21.6 (CH₃, C₁₂).

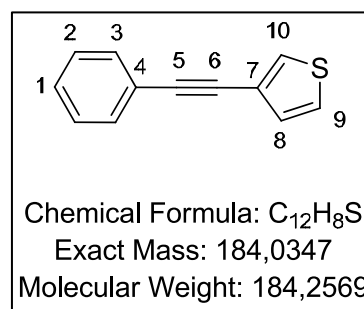


3-(phenylethynyl)thiophene (CAS : 131423-29-5):

Prepared using General Procedure C

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.55-7.51 (m, 3H, H_n & H_n), 7.33-7.37 (m, 3H, H_n & H_n), 7.31 (dd, J= 5.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, H_n), 7.21 (dd, J= 5.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, H_n).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 131.6 (CH, C₃), 130.0 (CH, C₁₀), 128.7 (CH, C₉), 128.5 (CH, C₂), 128.3 (CH, C₁), 125.5 (CH, C₈), 123.3 (C_q, C₇), 122.4 (C_q, C₄), 89.0 (C_q, C₆), 84.6 (C_q, C₅).

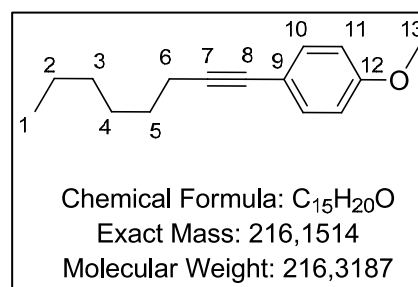


1-Methoxy-4-(oct-1-ynyl)-benzene (CAS : 144493-14-1):

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.33 (d, J= 8.9 Hz, 2H, H₁₀), 6.81 (d, J= 8.9 Hz, 2H, H₁₁), 3.80 (s, 3H, H₁₃), 2.38 (t, J= 7.0 Hz, 2H, H₆), 1.64-1.53 (m, 2H, H₅), 1.50-1.39 (m, 2H, H₂), 1.35-1.28 (m, 4H, H₃ & H₄), 0.93-0.87 (m, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.1 (C_q, C₁₂), 133.0 (CH, C₁₀), 116.5 (C_q, C₉), 113.9 (CH, C₁₁), 89.0 (C_q, C₇), 80.4 (C_q, C₈), 55.4 (CH₃, C₁₃), 31.5 (CH₂, C₃), 29.0 (CH₂, C₄), 28.8 (CH₂, C₅), 22.7 (CH₂, C₂), 19.6 (CH₂, C₆), 14.2 (CH₃, C₁).

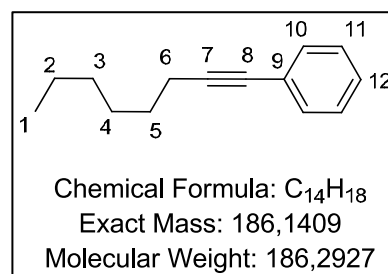


1-(oct-1-ynyl)-benzene (CAS : 16967-02-5) :

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.43-7.38 (m, 2H, H₁₀), 7.33-7.25 (m, 3H, H₁₁ & H₁₂), 2.41 (t, J= 7.0 Hz, 2H, H₆), 1.67-1.57 (m, 2H, H₅), 1.52-1.41 (m, 2H, H₂), 1.39-1.30 (m, 4H, H₃ & H₄), 0.95-0.89 (m, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 131.7 (CH, C₁₀), 128.3 (CH, C₁₁), 127.6 (CH, C₁₂), 124.3 (C_q, C₉), 90.6 (C_q, C₇), 80.7 (C_q, C₈), 31.5 (CH₂, C₃), 28.9 (CH₂, C₄), 28.8 (CH₂, C₅), 22.7 (CH₂, C₂), 19.6 (CH₂, C₆), 14.2 (CH₃, C₁).

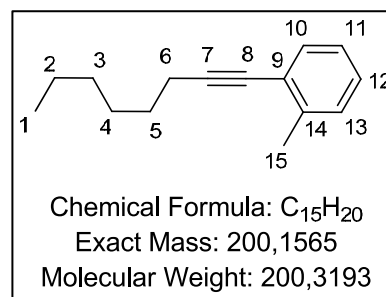


2-methyl-1-(oct-1-ynyl)-benzene (CAS : 312708-99-9) :

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.36 (d, J= 7.1 Hz, 1H, H₁₀), 7.18-7.16 (m, 2H, H₁₁ & H₁₂), 7.14-7.07 (m, 1H, H₁₃), 2.45 (t, J= 7.0 Hz, 2H, H₆), 2.42 (s, 3H, H₁₅), 1.67-1.57 (m, 2H, H₅), 1.56-1.43 (m, 2H, H₂), 1.35-1.30 (m, 4H, H₃ & H₄), 0.93-0.88 (m, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 140.1 (C_q, C₁₄), 131.9 (CH, C₁₀), 129.4 (CH, C₁₂), 127.6 (CH, C₁₁), 125.5 (CH, C₁₃), 124.0 (C_q, C₉), 94.6 (C_q, C₇), 79.6 (C_q, C₈), 31.5 (CH₂, C₃), 29.0 (CH₂, C₅), 28.7 (CH₂, C₄), 22.7 (CH₂, C₂), 20.9 (CH₃, C₁₅), 19.7 (CH₂, C₆), 14.2 (CH₃, C₁).

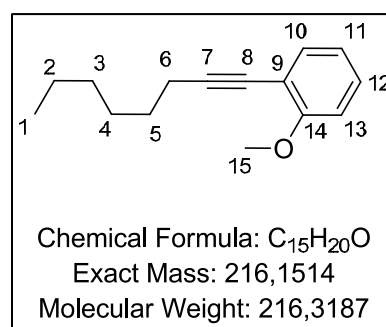


2-methoxy-1-(oct-1-ynyl)-benzene (CAS : 92991-35-0) :

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.38 (dd, J= 7.5 Hz, J= 1.6 Hz, 1H, H₁₀), 7.27-7.21 (m, 1H, H₁₂), 6.92-6.83 (m, 2H, H₁₁ & H₁₃), 3.88 (s, 3H, H₁₅), 2.48 (t, J= 7.1 Hz, 2H, H₆), 1.69-1.58 (m, 2H, H₅), 1.53-1.42 (m, 2H, H₂), 1.35-1.30 (m, 4H, H₃ & H₄), 0.94-0.88 (m, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.9 (C_q, C₁₄), 133.8 (CH, C₁₀), 128.9 (CH, C₁₂), 120.5 (CH, C₁₁), 113.3 (C_q, C₉), 110.7 (CH, C₁₃), 94.9 (C_q, C₇), 76.7 (C_q, C₈), 55.9 (CH₃, C₁₅), 31.5 (CH₂, C₃), 29.0 (CH₂, C₅), 28.8 (CH₂, C₄), 22.7 (CH₂, C₂), 19.9 (CH₂, C₆), 14.2 (CH₃, C₁).

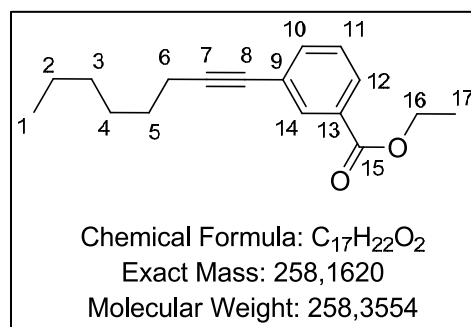


Ethyl-3-(oct-1-ynyl)-benzoate:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 8.06 (s, 1H, H₁₄), 7.93 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H₁₄), 7.56 (d, J= 7.7 Hz, 1H, H₁₄), 7.35 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H₁₄), 4.37 (q, J= 7.1 Hz, 2H, H₁₆), 2.41 (d, J= 7.0 Hz, 2H, H₆), 1.66-1.56 (m, 2H, H₅), 1.50-1.29 (m, 9H, H₂ & H₃ & H₄ & H₁₇), 0.93-0.88 (m, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 166.2 (C_q, C₁₅), 135.8 (CH, C₁₀), 132.8 (CH, C₁₄), 130.8 (C_q, C₁₃), 128.6 (CH, C₁₂), 128.4 (CH, C₁₁), 91.7 (C_q, C₇), 79.8 (C_q, C₈), 61.2 (CH₂, C₁₆), 31.5



(CH₂, C₃), 28.8 (CH₂, C₅), 28.7 (CH₂, C₄), 22.7 (CH₂, C₂), 19.6 (CH₂, C₆), 14.5 (CH₃, C₁₇), 14.2 (CH₃, C₁).

HRMS: Calculated for C₁₇H₂₂O₂: 258.1620; Found: 258.1620

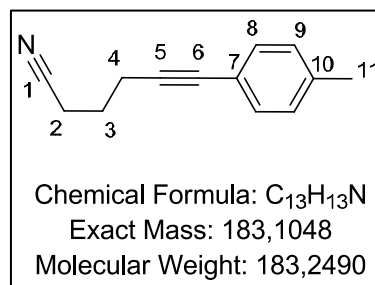
6-*p*-Tolyl-hex-5-ynenitrile:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.29 (d, J= 8.1 Hz, 2H, H₈), 7.10 (d, J= 7.9 Hz, 2H, H₉), 2.62-2.53 (m, 4H, H₂ & H₄), 2.34 (s, 3H, H₁₁), 1.96 (p, J = 7.0 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 138.2 (C_q, C₁₀), 131.6 (CH, C₈), 129.2 (CH, C₉), 120.2 (C_q, C₉), 119.4 (C_q, C₁), 86.2 (C_q, C₅), 82.6 (C_q, C₆), 24.9 (CH₂, C₃), 21.6 (CH₃, C₁₁), 18.7 (CH₂, C₂), 16.4 (CH₂, C₄).

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₃N: 183.1048; Found: 183.1051

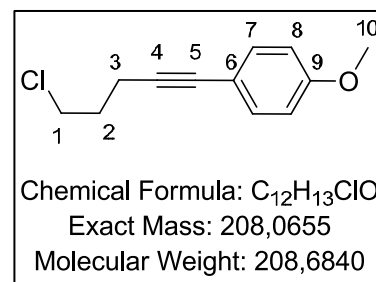


1-(5-Chloro-pent-1-ynyl)-4-methoxy-benzene⁶:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.33 (d, J= 8.8 Hz, 2H, H₇), 6.82 (d, J= 8.9 Hz, 2H, H₈), 3.8 (s, 3H, H₁₀), 3.72 (t, J= 6.4 Hz, 2H, H₁), 2.59 (d, J= 6.8 Hz, 2H, H₃), 2.05 (p, J= 6.6 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.3 (C_q, C₉), 133.1 (CH, C₇), 115.9 (C_q, C₆), 114.0 (CH, C₈), 86.6 (C_q, C₄), 81.4 (C_q, C₅), 55.4 (CH₃, C₁₀), 43.9 (CH₂, C₁), 31.7 (CH₂, C₂), 17.0 (CH₂, C₃).



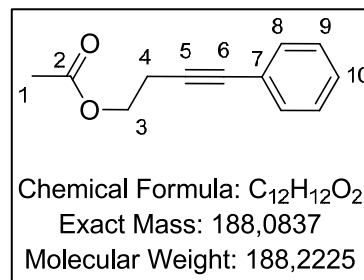
⁶ Urgaonkar, S.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5752

Acetic acid 4-phenyl-but-3-ynyl ester (CAS : 85655-96-5):

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.39-7.33 (m, 2H, H₈), 7.28-7.22 (m, 3H, H₉ & H₁₀), 4.22 (t, J= 6.9 Hz, 2H, H₃), 2.72 (t, J= 6.9 Hz, 2H, H₄), 2.06 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 171.0 (C_q, C₂), 131.8 (CH, C₈), 128.4 (CH, C₉), 128.1 (CH, C₁₀), 123.5 (C_q, C₇), 85.5 (C_q, C₅), 82.1 (C_q, C₆), 62.5 (CH₂, C₃), 21.0 (CH₃, C₁), 20.1 (CH₂, C₄).

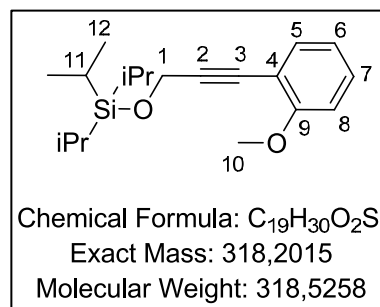


Triisopropyl-[3-(2-methoxy-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-silane:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.40 (dd, J= 7.5 Hz, J= 1.5 Hz, 1H, H₅), 7.28 (td, J= 7.9 Hz, J= 1.5 Hz, 1H, H₇), 6.92-6.84 (m, 2H, H₆ & H₈), 4.66 (s, 2H, H₁), 3.86 (s, 3H, H₁₀), 1.22-1.07 (m, 21H, H₁₁ & H₁₂).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 160.2 (C_q, C₉), 133.8 (CH, C₅), 129.7 (CH, C₇), 120.5 (CH, C₆), 112.5 (C_q, C₄), 110.8 (CH, C₈), 92.3 (C_q, C₂), 81.0 (C_q, C₃), 55.9 (CH₃, C₁₀), 52.9 (CH₂, C₁), 18.1 (CH₃, C₁₂), 12.3 (CH, C₁₁).



HRMS: Calculated for C₁₉H₃₀O₂Si: 318.2015; Found: 275.1467 (M-C₃H₇)

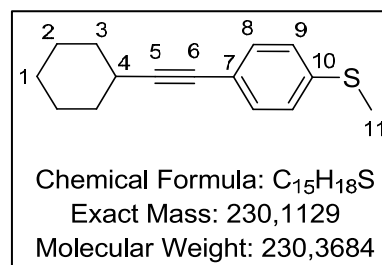
1-Cyclohexylethynyl-4-methylsulfonyl-benzene:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.31 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H₈), 7.14 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H₉), 2.62-2.65 (m, 1H, H₄), 2.47 (s, 3H, H₁₁), 1.9-1.84 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 3H), 1.41-1.28 (m, 3H).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 138.1 (C_q, C₁₀), 132.0 (CH, C₈), 126.2 (CH, C₉), 120.8 (C_q, C₇), 94.7 (C_q, C₅), 80.3 (C_q, C₆), 32.9 (CH₃, C₁₁), 29.9 (CH, C₄), 26.1 (CH₂), 25.1 (CH₂), 15.8 (CH₂).

HRMS: Calculated for C₁₅H₁₈S: 230.1129; Found: 230.1135



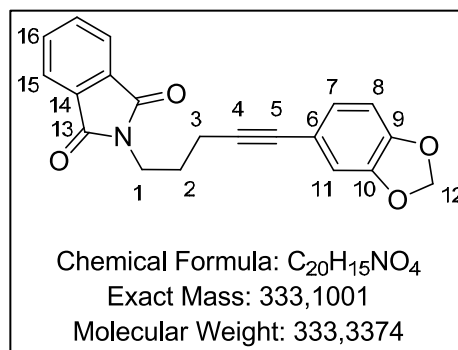
2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pent-4-ynyl)-isoindole-1,3-dione:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.82 (dd, J = 5.5 Hz, J = 3.0 Hz, 2H, H₁₆), 7.68 (dd, J = 5.4 Hz, J = 3.0 Hz, 2H, H₁₅), 6.80 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H₈), 6.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H₁₁), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₇), 5.93 (s, 2H, H₁₂), 3.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₁), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H₃), 1.99 (p, J = 7.1 Hz, 2H, H₂)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 168.5 (C_q, C₁₃), 147.4 (C_q, C₁₀), 147.3 (C_q, C₉), 134.0 (CH, C₁₅), 132.3 (C_q, C₁₄), 126.0 (CH, C₈), 123.4 (CH_q, C₁₆), 117.1 (C_q, C₆), 111.7 (CH, C₁₁), 108.3 (CH, C₇), 101.2 (CH₂, C₁₂), 87.1 (C_q, C₄), 81.2 (C_q, C₅), 37.6 (CH₂, C₁), 27.5 (CH₂, C₂), 17.4 (CH₂, C₃).

HRMS: Calculated for C₂₀H₁₅NO₄: 333.1001; Found: 333.1000

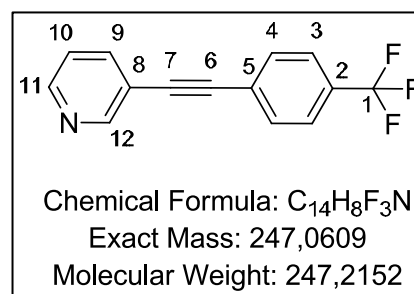


3-(4-Trifluoromethyl-phenylethynyl)-pyridine (CAS: 1099604-17-7):

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 8.8 (s, 1H, H₁₂), 8.60-8.58 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H₁₁), 7.83 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H₉), 7.67-7.60 (m, 4H, H₃ & H₄), 7.31 (dd, J = 7.7 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, H₁₀).

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 152.5 (CH, C₁₂), 149.2 (CH, C₁₁), 138.7 (CH, C₉), 132.1 (CH, C₄), 130.6 (q, J = 33 Hz, C_q, C₂), 126.5 (d, J = 1.4 Hz, C_q, C₅), 125.5 (q, J = 3.8 Hz, CH, C₃), 124.0 (q, J = 272 Hz, C_q, C₁), 123.3 (CH, C₁₀), 120.0 (C_q, C₈), 91.2 (C_q, C₆), 88.4 (C_q, C₇).

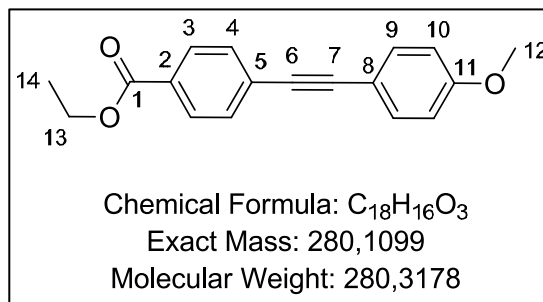


Ethyl 4-(4-Methoxy-phenylethynyl)-benzoate⁷:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ , CDCl₃, 300 MHz): 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₃), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₄), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₉), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H₁₀), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₁₃), 3.84 (s, 3H, H₁₂), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (δ , CDCl₃, 75 MHz): 166.5 (C_q, C₁), 160.1 (C_q, C₁₁), 133.4 (CH, C₉), 131.4 (CH, C₄), 129.6 (C_q, C₅), 129.6 (CH, C₃), 128.4 (C_q, C₂), 114.9 (C_q, C₈), 114.2 (CH, C₁₀), 92.6 (C_q, C₇), 87.7 (C_q, C₆), 61.2 (CH₂, C₁₃), 55.5 (CH₃, C₁₂), 14.5 (CH₃, C₁₄).



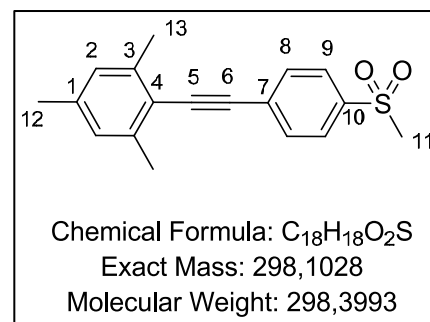
1-methansulfonyl-4-((2,4,6)trimethylphenylethynyl)benzene:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ , CDCl₃, 300 MHz): 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₉), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₈), 6.92 (s, 2H, H₂), 3.07 (s, 3H, H₁₁), 2.48 (s, 6H, H₁₃), 2.31 (s, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (δ , CDCl₃, 75 MHz): 140.7 (C_q, C₃), 139.3 (C_q, C₇), 139.0 (C_q, C₁), 132.0 (CH, C₈), 130.1 (C_q, C₁₀), 127.9 (CH, C₂), 127.5 (CH, C₉), 119.1 (C_q, C₄), 95.4 (C_q, C₆), 91.9 (C_q, C₅), 44.7 (CH₃, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₁₂), 21.1 (CH₃, C₁₃).

HRMS: Calculated for C₁₈H₁₈O₂S: 298.1028; Found: 298.1028



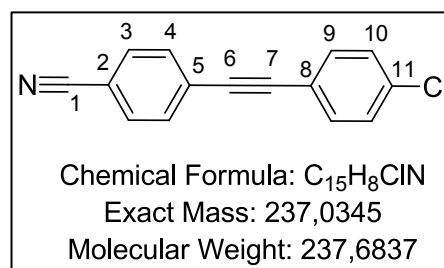
⁷ Bellina, F.; Lessi, M. *Synlett* **2012**, 23, 773 ; He, H. ; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 3237

4-(4-Chloro-phenylethynyl)-benzonitrile⁸:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ , CDCl₃, 300 MHz): 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₄), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₃), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₉), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₀).

¹³C NMR (δ , CDCl₃, 75 MHz): 135.4 (C_q, C₁₁), 133.1 (CH, C₉), 132.3 (CH, C_{3or4}), 132.2 (CH, C_{3or4}), 129.0 (CH, C₁₀), 128.0 (C_q, C₂), 120.8 (C_q, C₈), 118.6 (C_q, C₅), 111.9 (C_q, C₁), 92.7 (C_q, C₇), 88.7 (C_q, C₆).

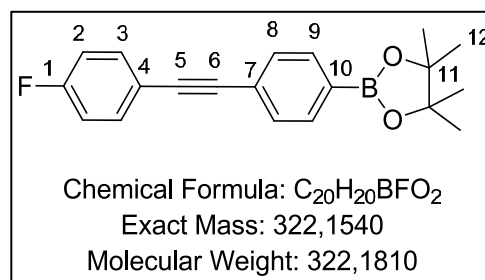


2-[4-(4-Fluoro-phenylethynyl)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane:

Prepared using General Procedure D

¹H NMR (δ , CDCl₃, 300 MHz): 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₉), 7.55-7.49 (m, 4H, H₃ & H₈), 7.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H₂), 1.36 (s, 12H, H₁₂).

¹³C NMR (δ , CDCl₃, 75 MHz): 162.7 (d, J_{CF} = 250 Hz, C_q, C₁), 134.8 (CH, C₉), 133.7 (d, J_{CF} = 8.4 Hz, CH, C₃), 130.8 (CH, C₈), 125.9 (C_q, C₇), 119.4 (d, J_{CF} = 4 Hz, C_q, C₄), 115.8 (d, J_{CF} = 22 Hz, CH, C₂), 89.7 (C_q, C₆), 89.4 (d, J_{CF} = 1 Hz, C_q, C₇), 84.1 (C_q, C₁₁), 25.0 (CH₃, C₁₂). (Note: the signal for C₁₀ could not be detected)



HRMS: Calculated for C₂₀H₂₀BFO₂: 322.1540; Found: 322.1547

⁸ a) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Ogawa, D.; Okada, Y.; Noyori, S.; Takagi, K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4869

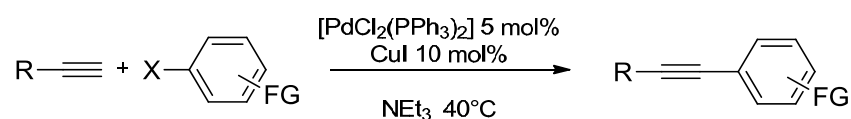
b) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Noyori, S.; Ogawa, D.; Okada, Y.; Iwasaki, M.; Takagi, K. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 4643

c) Melzig, L.; Stemper, J.; Knochel, P. *Synthesis* **2010**, 2085

III. Reaction used for Chapter 3: Arylzincation of alkynes

A. Synthesis of starting materials:

General Procedure E, Sonogashira coupling:



To a solution of $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (351 mg, 0.5 mmol, 5 mol%), CuI (190 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) in NEt_3 (20 mL), were added ArBr (for **2h**, **2i** and **2j**) or ArI (for **2e** and **2f**) (10 mmol, 1 equiv), and the terminal alkyne (12 mmol, 1.2 equiv). The medium was stirred at 40 °C until total consumption of the starting aryl halide (GC on hydrolysed aliquots). The reaction mixture was cooled to rt, and saturated aqueous NH_4Cl (40 mL) was added. The mixture was extracted 3 times with Et_2O (40 mL). The combined organic phases were washed with H_2O (40 mL) and Brine (40 mL), dried over MgSO_4 , and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO_2 , Petroleum Ether/ Ethyl Acetate).

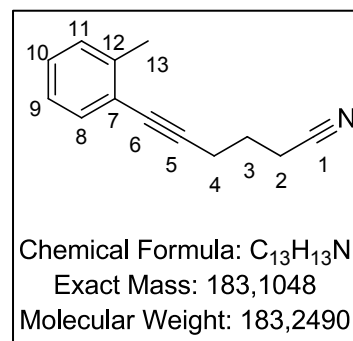
6-*o*-Tolyl-hex-5-yne nitrile (CAS: 1352643-10-7)

^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 7.36 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, H_8), 7.2 (m, 2H, $\text{H}_9\&\text{H}_{10}$), 7.12 (m, 1H, H_{11}), 2.64 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H, H_2), 2.57 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H_4), 2.41 (s, 3H, H_{13}), 2.64 (qt, $J=7\text{Hz}$, 2H, H_3)

^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 140.6 (C_q , C_{12}), 132.4 (CH, C_8), 129.9 (CH, C_{11}), 128.5 (CH, C_{10}), 126.1 (CH, C_9), 123.7 (C_q , C_7), 119.8 (C_q , C_1), 91.8 (C_q , C_5), 81.47 (C_q , C_6), 25.5 (CH_2 , C_3), 21.0 (CH_3 , C_{13}), 19.2 (CH_2 , C_2), 16.8 (CH_2 , C_4)

IR (neat, cm^{-1}): 3052, 2946, 2831, 2249, 2194, 1486, 1455

HRMS Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$: 183.1048; Found: 183.1048



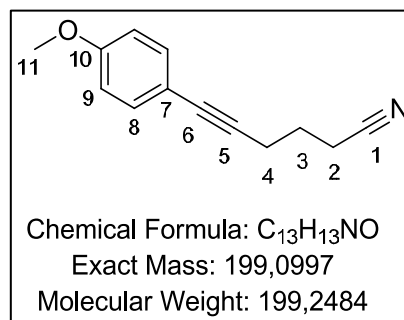
6-(4-Methoxy-phenyl)-hex-5-ynenitrile (CAS: 748770-70-9)

¹H NMR (δ , CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.33 (d, J =8.9Hz, 2H, H₉), 6.83 (d, J =8.9Hz, 2H, H₈), 3.30 (s, 3H, H₁₁), 2.56 (m, 4H, H₂ & H₄), 1.95 (qt, J =7Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (δ , CD₂Cl₂, 75 MHz): 159.6 (C_q, C₁₀), 133.1 (CH, C₈), 119.4 (C_q, C₁), 115.5 (C_q, C₇), 114.1 (CH, C₉), 85.5 (C_q, C₅), 82.4 (C_q, C₆), 55.4 (CH₃, C₁₁), 24.9 (CH₃, C₃), 18.7 (CH₂, C₂), 16.4 (CH₂, C₄)

IR (neat, cm⁻¹): 3056, 2940, 2838, 2248, 2245, 1607, 1509, 1289, 1245

HRMS Calculated for C₁₃H₁₃NO: 199.0997; Found: 199.1003



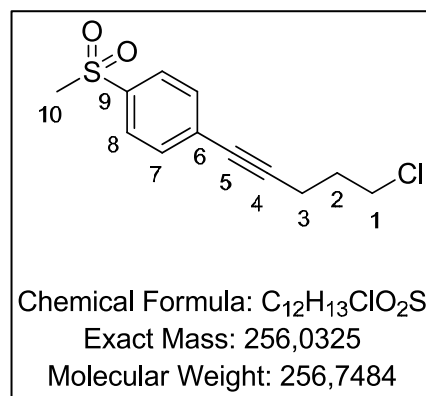
1-(5-Chloro-pent-1-ynyl)-4-methanesulfonyl-benzene

¹H NMR (δ , CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₈), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₇), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₁), 3.02 (s, 3H, H₁₀), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₃), 2.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H₂)

¹³C NMR (δ , CD₂Cl₂, 75 MHz): 140.1 (C_q, C₉), 132.9 (CH, C₇), 130.0 (C_q, C₆), 127.9 (CH, C₆), 93.4 (C_q, C₄), 80.5 (C_q, C₅), 44.9 (CH₃, C₁₀), 44.3 (CH₂, C₁), 31.8 (CH₂, C₂), 17.5 (CH₂, C₃)

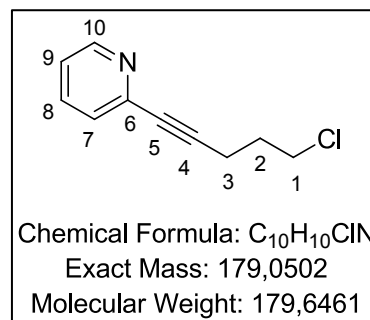
IR (neat, cm⁻¹): 3018, 2926, 2854, 2232, 1593, 1576, 1307, 1160, 840

HRMS Calculated for C₁₂H₁₃ClO₂S: 256.0325; Found: 256.0325



2-(5-Chloro-pent-1-ynyl)-pyridine (CAS: 872368-11-1)

¹H NMR (δ , CD₂Cl₂, 300 MHz): 8.53 (d, J =4.2Hz, 1H, H₁₀), 7.61 (td, J =7.7Hz, J =1.8Hz, 1H, H₇), 7.36 (m, 1H, H₈), 7.19 (m, 1H, H₉), 3.7 (t, J =6.3Hz, 2H, H₁), 2.63 (t, J =6.9Hz, 2H, H₃), 2.08 (qt, J =6.6Hz, 2H, H₂)



^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 150.0 (CH, C_{10}), 143.7 (C_q , C_6), 136.2 (CH, C_8), 127.0 (CH, C_7), 122.6 (CH, C_9), 88.8 (C_q , C_5), 81.4 (C_q , C_4), 43.8 (CH_2 , C_1), 31.3 (CH_2 , C_2), 16.9 (CH_2 , C_3)

IR (neat, cm^{-1}): 3051, 2960, 2230, 1582, 1561, 1464, 1427, 854

HRMS Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}$: 179.0502; Found: 179.0502

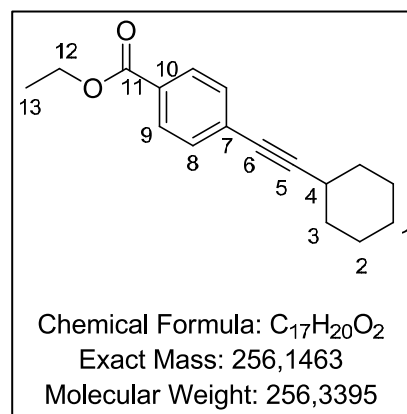
4-Cyclohexylethynyl-benzoic acid ethyl ester

^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 7.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, H_{10}), 7.44 (td, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, H_7), 4.37 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H_{12}), 2.60 (m, 1H, H_4), 1.89 (m, 2H, H_3), 1.76 (m, 2H, H_3'), 1.65-1.5 (m, 4H, H_2), 1.45-1.3 (2 signals coalesce, 5H, H_1 & H_{13})

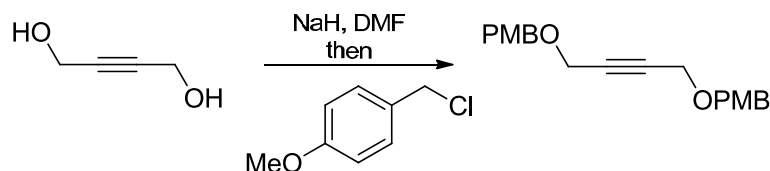
^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 166.4 (C_q , C_{11}), 131.6 (CH, C_8), 129.5 (CH, C_9), 129.3 (C_q , C_{10}), 129.1 (C_q , C_7), 98.0 (C_q , C_6), 80.3 (C_q , C_5), 61.2 (CH_2 , C_{12}), 32.7 (CH_2 , C_3), 29.9 (CH, C_4), 26.1 (CH_2 , C_2), 25.0 (CH_2 , C_1), 14.5 (CH_3 , C_{13})

IR (neat, cm^{-1}): 2982, 2932, 2855, 2229, 1716, 1606, 1270

HRMS Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 256.1463; Found: 256.1470



Synthesis of 1,4-bis((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-yne⁹:



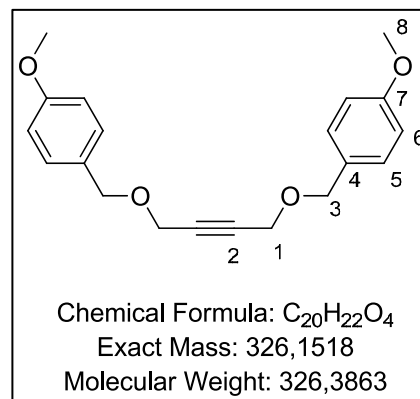
To a solution of 1,4-bishydroxy-butyne () in DMF () was added NaH (suspension in mineral oil,). After stirring for h, para-methoxybenzyl chloride was added, and the mixture was stirred overnight. After the quench (), the mixture was extracted with (). The combined organic phases were washed with water () and brine (), dried over MgSO_4 , and the solvent

⁹ K.C. Nicolaou; E.W. Yue; S. la Greca; J.E. Leresche; T. Tsuru; Y. Naniwa; F. de Riccardis *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467-494.

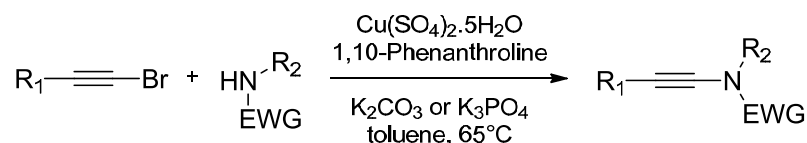
was evaporated. The crude material was then purified by column chromatography to afford the titular compound in % yield.

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.36 (d, *J*=7.4Hz, 1H, H₈), 7.2 (m, 2H, H₉&H₁₀), 7.12 (m, 1H, H₁₁), 2.64 (t, *J*=6.8Hz, 2H, H₂), 2.57 (t, *J*=7.2Hz, 2H, H₄), 2.41 (s, 3H, H₁₃), 2.64 (qt, *J*=7Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 140.6 (C_q, C₁₂), 132.4 (CH, C₈), 129.9 (CH, C₁₁), 128.5 (CH, C₁₀), 126.1 (CH, C₉), 123.7 (C_q, C₇), 119.8 (C_q, C₁), 91.8 (C_q, C₅), 81.47 (C_q, C₆), 25.5 (CH₂, C₃), 21.0 (CH₃, C₁₃), 19.2 (CH₂, C₂), 16.8 (CH₂, C₄)



General Procedure F: Hsung Coupling

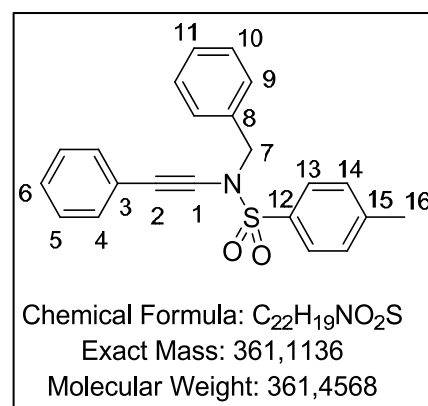


To a heterogeneous mixture of Cu(SO₄)₂·5H₂O (10 mol%), 1,10-Phenanthroline (20 mol%), the amide (1 equiv) and K₂CO₃ or K₃PO₄ (2 equiv) in dry toluene (0.1-0.2 M), under nitrogen, was added the bromoalkyne (1.2 equiv). The mixture was stirred at 65°-70°C for 24-72h, until all the starting amide had been consumed (as shown by TLC). The reaction mixture was then cooled down to room temperature, diluted with CH₂Cl₂, filtered over Celite, and the solvent was evaporated. The crude material was then purified by column chromatography.

N-benzyl-4-methyl-N-(phenylethynyl)benzenesulfonamide :

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): δ =7.80 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 6H), 7.26-7.23 (m, 6H), 4.59 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): δ= 144.8 (C_q), 134.9 (C_q), 134.6 (C_q), 131.3 (CH, 2C), 129.9 (CH, 2C), 129.0 (CH, 2C), 128.7 (CH, 2C), 128.5 (CH), 128.3 (CH, 2C), 127.9 (CH, 2C), 127.8 (CH), 123.0 (C_q), 82.8 (C_q), 71.5 (C_q),

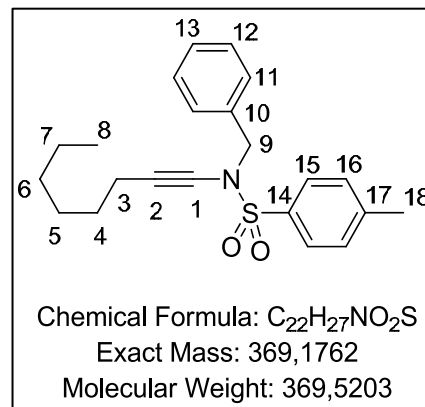


55.9 (CH₂), 21.8 (CH₃)

N-benzyl-4-methyl-N-(oct-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide :

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 7H), 4.44 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 1.37-1.15 (m, 8H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

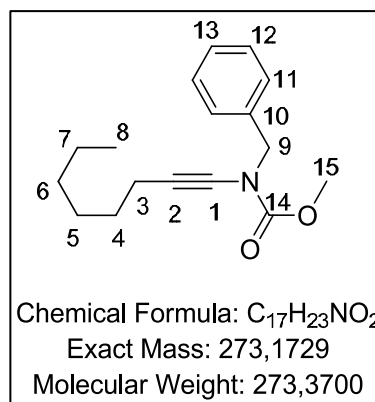
¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 144.3 (C_q), 134.9 (C_q), 134.7 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (C_q), 73.3 (C_q), 70.8 (C_q), 55.4 (CH₂), 31.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 18.2 (CH₂), 13.8 (CH₃).



Methyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate :

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.38-7.30 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.25 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 1.45 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 1.22-1.35 (m, 6H), 0.89 (t, J= 7.0 Hz, 3H);

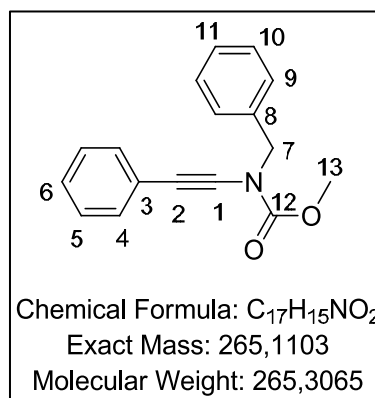
¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): δ= 156.3 (C_q), 136.4 (C_q), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 73.9 (C_q), 70.7 (C_q), 54.0 (CH₂), 54.0 (CH₃), 31.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃)



Methyl benzyl(phenylethynyl)carbamate :

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.44-7.26(m, 10H), 4.73 (s, 2H), 3.86(s, 3H).

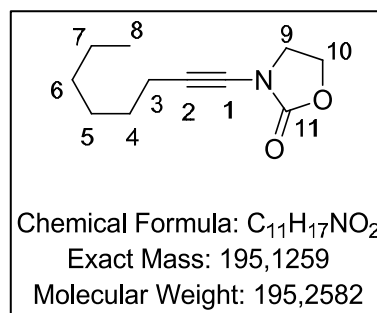
¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 155.8 (C_q), 131.3 (C_q), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 123.2 (C_q), 78.9 (C_q), 71.2 (C_q), 63.0 (CH₂), 47.0 (CH₃).



3-(oct-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one :

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 4.44-4.38 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 6H), 0.89 (t, J=6.6Hz, 3H);

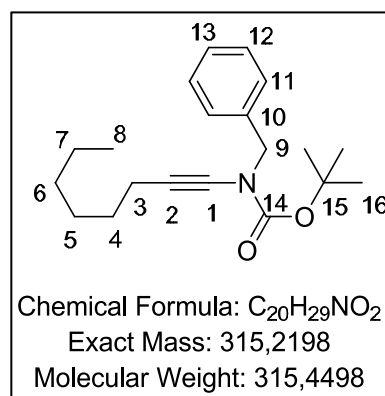
¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 156.7 (C_q), 71.4 (C_q), 70.0 (C_q), 62.9 (CH₂), 47.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.6 (CH₂), 14.2 (CH₂).



t-Butyl benzyl(oct-1-yn-1-yl)carbamate :

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.40-7.30 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 2.29(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.57-1.46 (m, 11H), 1.41-1.28 (m, 6H), 2.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 156.3 (C_q), 136.4 (C_q), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 73.9 (C_q), 70.7 (C_q), 54.0 (CH₂), 52.3 (C_q), 31.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃)



B. Synthesis of Arylzinc, and carbozincation :

General Procedure G: arylzinc preparation and carbométallation of internal alkynes:

Preparation of the arylzinc:

To a solution of [CoBr₂(bpy)] (1 mmol, 375 mg, 10 mol%) and Zn dust (20 mmol, 1.3 g, 2 equiv) in MeCN (8 mL) were added AllylCl (0.25 mL, 3mmol, 30 mol%) and TFA (0.1 mL), under vigorous stirring. This caused a rise in temperature and a change of the color of the mixture from blue to orange to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, ArBr (10 mmol, 1 equiv) was added. The reaction was followed by GC on iodolysed aliquots. Once all the starting bromide was consumed, stirring was interrupted; the reaction medium was taken in a 10 mL syringe, and filtered through a syringe filter. The starting flask was rinsed with MeCN (7 mL), which was filtered in the same manner,

providing 15mL of a cobalt-containing arylzinc bromide solution. An internal standard was added (decane or dodecane), and the solution was titrated by GC on an iodolysed aliquot.

Carbozincation:

The solution of arylzinc bromide was cooled to 0°C, and the alkyne (0.33 equiv vs ArZnBr) was added. The reaction was then stirred at room temperature, and followed by GC on hydrolysed aliquots, until all of the alkyne was consumed. Aqueous hydrochloric acid (ca 2M, 20 mL) and Et₂O (20 mL) were then added to the reaction mixture and stirred for 5 min. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted 3 times with Et₂O (20 mL). The combined organic phases were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO₂, Petroleum Ether/ Ethyl Acetate).

(E)-1-(1-Butyl-hex-1-enyl)-4-methoxy-benzene

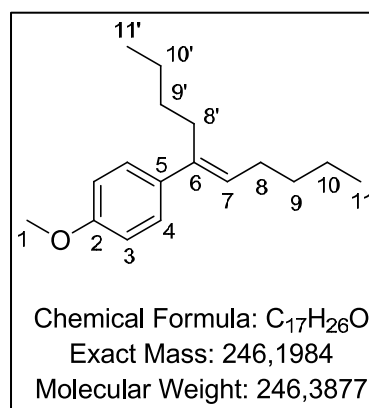
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.32 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, H₄), 6.88 (d, *J*=8.7Hz, 2H, H₃), 5.62 (t, *J*=7.2Hz, 1H, H₇), 3.25 (s, 3H, H₁), 2.50 (t, *J*=7.1Hz, 2H, H_{8'}), 2.22 (m, 2H, H₈), 1.50-1.25 (m, 8H, H₉ & H_{9'} & H₁₀ & H_{10'}), 0.98-0.82 (m, 6H, H₁₁ & H_{11'})

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 159.0 (C_q, C₂), 140.0 (C_q, C₆), 136.6 (C_q, C₅), 128.2 (CH, C₇), 127.8 (CH, C₄), 114.0 (CH, C₃), 55.8 (CH₃, C₁), 32.9 (CH₂, C₉), 31.6 (CH₂, C_{9'}), 30.0 (CH₂, C_{8'}), 28.8 (CH₂, C₈), 23.3 (CH₂, C_{10or10'}), 23.1 (CH₂, C_{10or10'}), 14.4 (CH₃, C_{11or11'}), 14.3 (CH₃, C_{11or11'})

IR (neat, cm⁻¹): 2959, 2930, 2860, 1607, 1510, 1465, 1244, 953

HRMS Calculated for C₁₇H₂₆O: 246.1984; Found: 246.1980



(E)-(1-Butyl-hex-1-enyl)-benzene (CAS: 6619-22-5)

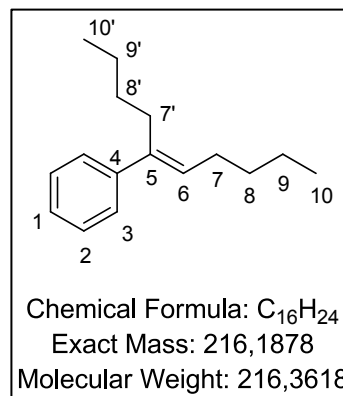
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.42-7.30 (m, 4H, H₂ & H₃), 7.30-7.22 (m, 1H, H₁), 5.69 (t, *J*=7.3Hz, 1H, H₆), 2.54 (m, 2H, H₇), 2.25 (q, 2H, H_{7'}), 1.53-1.33 (m, 8H, H₈ & H_{8'} & H₉ & H_{9'}), 1.02-0.88 (m, 6H, H₁₀ & H_{10'})

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 143.7 (C_q, C₅), 140.2 (C_q, C₄), 129.3 (CH, C₁), 128.2 (CH, C₃), 126.5 (CH, C₂ & C₅), 32.3 (CH₂, C_{7'}), 31.1 (CH₂, C₈), 29.6 (CH₂, C_{8'}), 28.4 (CH₂, C₇), 22.9 (CH₂, C_{9or9'}), 22.6 (CH₂, C_{9or9'}), 14.2 (CH₃, C_{10or10'}), 14.1 (CH₃, C_{10or10'})

IR (neat, cm⁻¹): 3068, 2969, 2878, 1687, 1596, 1448

HRMS Calculated for C₁₆H₂₄: 216.1878; Found: 216.1877



(E)-4-(1-Butyl-hex-1-enyl)-benzonitrile

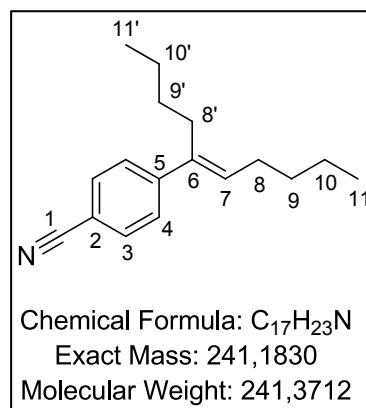
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, H₄), 7.44 (d, *J*=8.6Hz, 2H, H₃), 5.78 (t, *J*=7.3Hz, 1H, H₇), 2.50 (t, *J*=7.3Hz, 2H, H_{8'}), 2.22 (q, *J*=7.3Hz, 2H, H₈), 1.50-1.25 (m, 8H, H₉ & H_{9'} & H₁₀ & H_{10'}), 0.98-0.82 (m, 6H, H₁₁ & H_{11'})

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 148.7 (C_q, C₆), 139.5 (C_q, C₅), 132.9 (CH, C₇), 132.6 (CH, C₄), 127.4 (CH, C₃), 119.7 (C_q, C₁), 110.4 (C_q, C₂), 32.4 (CH₂, C_{8'}), 31.4 (CH₂, C₉), 29.5 (CH₂, C_{9'}), 29.0 (CH₂, C₈), 23.2 (CH₂, C_{10'or10}), 23.1 (CH₂, C_{10'or10}), 14.3 (CH₃, C_{11'or11}), 14.2 (CH₃, C_{11'or11})

IR (neat, cm⁻¹): 2956, 2872, 2226, 1604, 1503, 1466, 832

HRMS Calculated for C₁₇H₂₆N: 241.1830; Found: 241.1837



(E)-4-(1-Butyl-hex-1-enyl)-benzoic acid ethyl ester

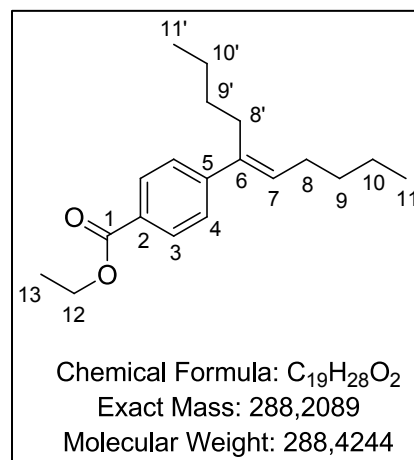
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.97 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H₃), 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H₄), 5.74 (t, *J*=7.3Hz, 1H, H₇), 4.37 (t, *J*=7.1Hz, 2H, H₁₂), 2.50 (t, *J*=7.2Hz, 2H, H_{8'}), 2.21 (q, *J*=7.2Hz, 2H, H₈), 1.50-1.25 (m, 11H, H₉ & H_{9'} & H₁₀ & H_{10'} & H₁₃), 0.98-0.82 (m, 6H, H₁₁ & H_{11'})

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 166.6 (C_q, C₁), 148.1 (C_q, C₆), 139.5 (C_q, C₅), 131.0 (CH, C₇), 129.5 (CH, C₃), 128.4 (C_q, C₂), 126.1 (CH, C₄), 60.7 (CH₂, C₁₂), 31.9 (CH₂, C_{9or9'}), 30.9 (CH₂, C_{9or9'}), 29.2 (CH₂, C_{8'}), 28.4 (CH₂, C₈), 22.6 (CH₂, C_{10'or10}), 22.5 (CH₂, C_{10'or10}), 14.4 (CH₃, C₁₃), 14.0 (CH₃, C_{11'or11}), 13.9 (CH₃, C_{11'or11})

IR (neat, cm⁻¹): 3055, 2988, 1710, 1606, 1422, 1264, 1111, 896

HRMS Calculated for C₁₉H₂₈O₂: 288.2089; Found: 288.2088



(E)1-Chloro-4-(1,3-dimethyl-but-1-enyl)-benzene / 1-Chloro-4-(1-isopropyl-propenyl)-benzene

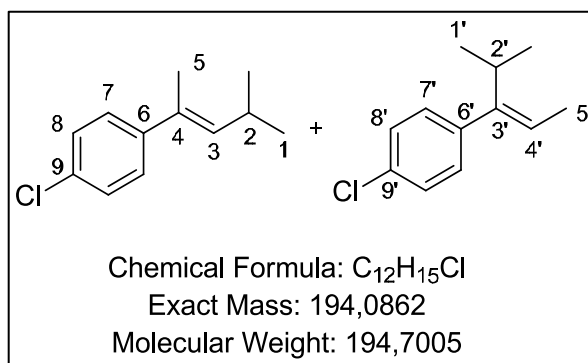
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.32-7.21 (m, 8H, H_{Ar}), 7.10-7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 5.59 (dq, *J*=9.1Hz, *J*=1.3Hz, 1.5H, H₃), 5.33 (q, *J*=6.8Hz, 1H, H_{4'}), 3.05 (hept, *J*=6.7Hz, 1H, H_{2'}), 2.68 (dhept, *J*=9.2Hz, *J*=6.8Hz, 1H, H₃), 2.01 (d, *J*=1.3Hz, 4.5H, H₅), 1.76 (d, *J*=6.9Hz, 3H, H_{5'}), 1.04 (d, *J*=6.9Hz, 9H, H₁), 1.02 (d, *J*=6.6Hz, 6H, H_{1'})

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 146.6 (C_q, C_{Ar}), 142.6 (C_q, C_{Ar}), 142.1 (C_q, C_{Ar}), 136.8 (CH, C₃), 132.2 (C_q, C_{Ar}), 132.1 (C_q, C_{Ar}), 131.5 (C_q, C_{Ar}), 130.1 (CH, C_{Ar}), 128.3 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 123.4 (CH, C_{4'}), 28.9 (CH, C_{2'}), 28.1 (CH, C₂), 23.0 (CH₃, C₁), 21.7 (CH₃, C_{1'}), 15.8 (CH₃, C₅), 13.4 (CH₃, C_{5'})

IR (neat, cm⁻¹): 2959, 2868, 1690, 1644, 1592, 1492, 1402, 1381, 1361, 1094, 1012, 819

HRMS Calculated for C₁₂H₁₅Cl: 194.0862; Found: 194.0852



(E)-(1,3,3-Trimethyl-but-1-enyl)-benzene (CAS: 32347-01-6)

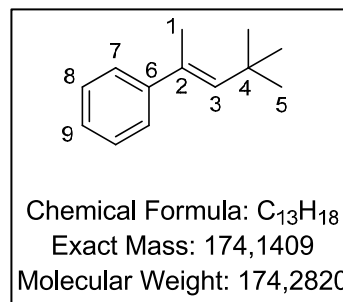
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.38-7.27 (m, 4H, H₇ & H₈), 7.24-7.17 (m, 1H, H₉), 5.75 (q, *J*=1.2Hz, 1H, H₃), 2.16 (d, *J*=1.3Hz, 3H, H₁), 1.24 (s, 9H, H₅)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 146.8 (C_q, C₂), 139.8 (CH, C₃), 135.0 (C_q, C₆), 128.6 (CH, C₈), 126.9 (CH, C₉), 126.5 (CH, C₇), 33.2 (C_q, C₄), 31.3 (CH₃, C₅), 17.6 (CH₃, C₁)

IR (neat, cm⁻¹): 3056, 2959, 2868, 1647, 1598, 1492, 1443, 896

HRMS Calculated for C₁₃H₁₈: 174.1409; Found: 174.1404



(Z)-1,4-Bis[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)-but-2-ene

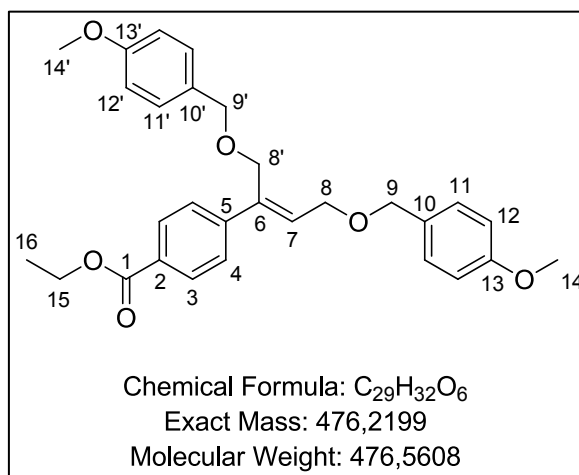
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 8.01 (d, *J*=8.3Hz, 2H, H₃), 7.54 (d, *J*=8.3Hz, 2H, H₄), 7.30 (d, *J*=8.5Hz, 2H, H_{11or11'}), 7.21 (t, *J*=8.5Hz, 2H, H_{11or11'}), 6.89 (m, 4H, H₁₂ & H_{12'}), 6.25 (t, *J*=6.3Hz, 1H, H₇), 4.49 (s, 2H, H₉), 4.43-4.33 (m, 6H, H₁₅ & H₉ & H₈), 4.25 (d, *J*=6.3Hz, 2H, H₈), 3.80 (2 signals coalesce, 6H, H₁₄ & H₁₄), 1.40 (t, *J*=7.12Hz, 3H, H₁₆)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 166.8 (C_q, C₁), 160.8 (2 signals coalesce, C_q, C₁₃ & C_{13'}), 145.8 (C_q, C₅), 138.8 (C_q, C₆), 132.0 (CH, C₇), 131.0 (C_q, C_{10or10'}), 130.8 (C_q, C_{10or10'}), 130.0 (3 signals coalesce CH, C₃ & C₁₁ & C_{11'}), 126.9 (CH, C₄), 114.3 (2 signals coalesce, CH, C₁₂ & C_{12'}), 72.8 (CH₂, C₉), 72.4 (CH₂, C₉), 66.8 (2 signals coalesce CH₂, C₈ & C₈), 61.44 (CH₂, C₁₅), 55.8 (CH₃, C₁₄ & C_{14'}), 14.7 (CH₃, C₁₆). C₂ disappears under the signal around 130.0 ppm

IR (neat, cm⁻¹): 3055, 2926, 2854, 1713, 1610, 1513, 1464, 1274, 1247, 1103, 819

HRMS Calculated for C₂₉H₃₂O₆: 476.2199; Found: 476.2195



(Z)-1,4-Bis[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-(4-fluorophenyl)-but-2-ene

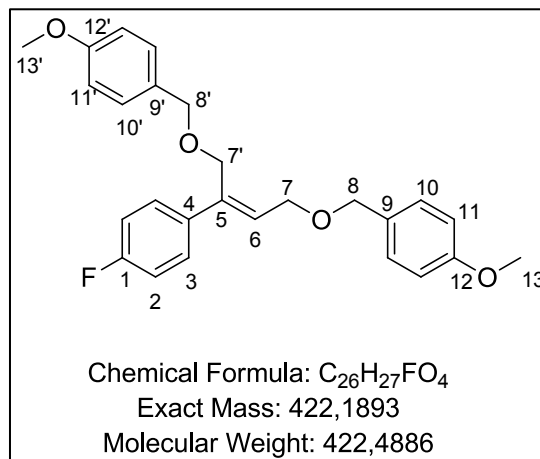
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.42 (m, 2H, H₃), 7.27 (d, *J*=8.4Hz, 2H, H_{10or10'}), 7.17 (d, *J*=8.4Hz, 2H, H_{10or10'}), 7.02 (t, *J*=8.8Hz, 2H, H₂), 6.86 (t, *J*=8.9Hz, 4H, H₁₁ & H_{11'}), 6.06 (t, *J*=6.4Hz, 1H, H₆), 4.44 (s, 2H, H_{8'}), 4.38 (s, 2H, H₈), 4.32 (s, 2H, H_{7'}), 4.18 (d, *J*=6.4Hz, 2H, H₇), 3.79 (2 signals coalesce, 6H, H_{13'} & H₁₃)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 162.8 (d, *J*_{C-F}= 245 Hz, C_q, C₁), 159.9 (C_q, C₁₂ & 12'), 138.6 (C_q, C₅), 137.5 (d, *J*_{C-F}= 3.27 Hz, C_q, C₄), 131.1 (C_q, C_{9or9'}), 130.9 (C_q, C_{9or9'}), 130.0 (CH, C₁₀ & 10'), 129.9 (CH, C₆), 128.7 (d, *J*_{C-F}= 8 Hz, CH, C₃), 115.5 (d, *J*_{C-F}= 21.4 Hz, CH, C₂), 114.3 (CH, C_{11or11'}), 114.2 (CH, C_{11or11'}), 72.7 (CH₂, C₈ or 8'), 72.3 (CH₂, C₈ or 8'), 67.1 (CH₂, C₇ or 7'), 66.8 (CH₂, C₇ or 7'), 55.8 (CH₃, C₁₃ & 13')

IR (neat, cm⁻¹): 3055, 2926, 2837, 1601, 1509, 1464, 1244, 1030, 816

HRMS Calculated for C₂₆H₂₇FO₄: 422.1893; Found: 422.1876



(E)-6-o-Tolyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-hex-5-enenitrile

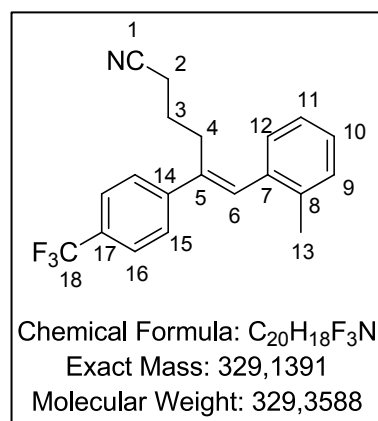
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.65 (m, 4H, H₁₅ & H₁₆), 7.23 (m, 4H, H₉ & H₁₀ & H₁₁ & H₁₂), 6.86 (s, 1H, H₆), 2.72 (m, 2H, H₄), 2.29 (s, 3H, H₁₃), 2.2 (t, *J*=7.2Hz, 2H, H₂), 1.65 (qt, *J*=7.3Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 146.1 (C_q, C₁₂), 140.6 (C_q, C₁₂), 137.3 (C_q, C₈), 137.0 (C_q, C₁₁), 131.6 (CH, C₁₀), 130.6 (CH, C₉), 129.9 (q, *J*_{C-F}=32.3 Hz, C_q, C₁₇), 129.1 (CH, C₇), 128.1 (CH, C₁₂), 127.6 (CH, C₁₂), 126.3 (CH, C₁₂), 126.1 (q, *J*_{C-F}=3.8 Hz, CH, C₁₆), 125.0 (q, *J*_{C-F}=272 Hz, C_q, C₁₈), 119.8 (C_q, C₁), 29.5 (CH₂, C₃), 24.9 (CH₃, C₁₃), 20.3 (CH₃, C₂), 17.3 (CH₂, C₄)

IR (neat, cm⁻¹): 2945, 2881, 2248, 1616, 1524, 1482, 1409, 1114

HRMS Calculated for C₂₀H₁₈F₃N: 329.1391; Found: 329.1376



(E)-6-(4-Methoxy-phenyl)-5-p-tolyl-hex-5-enenitrile

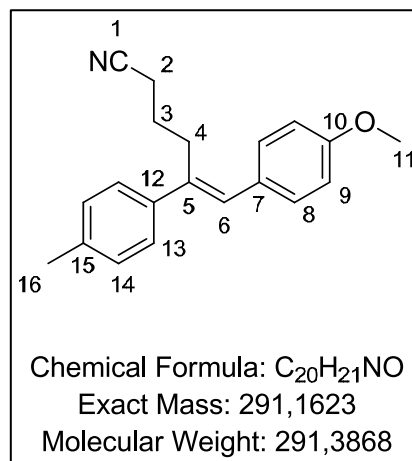
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.34 (d, *J*=8.1Hz, 2H, H₁₃), 7.25 (d, *J*=8.4Hz, 2H, H₈), 7.19 (d, *J*=7.9 Hz, 2H, H₁₄), 6.92 (d, *J*=8.8Hz, 2H, H₉), 6.71 (s, 1H, H₆), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 2.86-2.80 (m, 2H, H₄), 2.36 (s, 3H, H₁₆), 2.27 (t, *J*=7.2Hz, 2H, H₂), 1.79-1.68 (m, 2H, H₃)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 159.1 (C_q, C₁₀), 139.9 (C_q, C₅), 137.8 (C_q, C₁₅), 130.9 (2 signals overlap, C_q, C₇ & C₁₂), 130.4 (CH, C₈), 129.8 (CH, C₁₄), 129.1 (CH, C₆), 126.9 (CH, C₁₃), 120.1 (C_q, C₁), 114.3 (CH, C₉), 55.8 (CH₃, C₁₁), 29.5 (CH₂, C₄), 25.1 (CH₂, C₃), 21.4 (CH₃, C₁₆), 17.4 (CH₂, C₂)

IR (neat, cm⁻¹): 3026, 2958, 2836, 2246, 1606, 1510; 1463, 1247, 1176, 813

HRMS Calculated for C₂₀H₂₁NO: 291.1623; Found: 291.1622



(E)-2-(4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-but-1-ene (CAS: 101594-21-2)

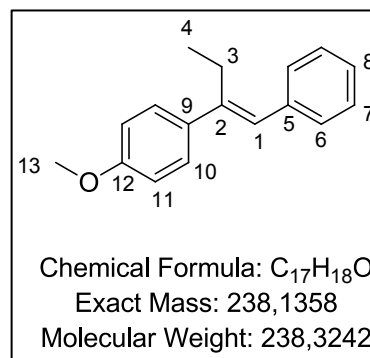
Prepared using General Procedure G

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.42 (d, *J*=8.7Hz, 2H, H₁₁), 7.31 (m, 5H, H₆ & H₇ & H₈), 6.91 (d, *J*=8.7Hz, 2H, H₁₀), 6.65 (s, 1H, H₁), 3.82 (s, 3H, H₁₃), 2.72 (q, *J*=7.5Hz, 2H, H₃), 1.05 (t, *J*=7.5Hz, 3H, H₄)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 159.7 (C_q, C₁₂), 144.5 (C_q, C₂), 139.2 (C_q, C₅), 135.5 (C_q, C₉), 129.3 (CH, C₇), 128.8 (CH, C₆), 128.2 (CH, C₁₁), 126.9 (CH, C₈), 126.7 (CH, C₁), 114.3 (CH, C₁₀), 55.9 (CH₃, C₁₃), 23.7 (CH₂, C₃), 13.9 (CH₃, C₄)

IR (neat, cm⁻¹): 3054, 2983, 1606, 1511, 1265, 896

HRMS Calculated for C₁₇H₁₈O: 238.1358; Found: 238.1357



(E)-1-[5-Chloro-2-(4-Methylsulfonyl-phenyl)-pent-1-enyl]-4-methanesulfonyl-benzene

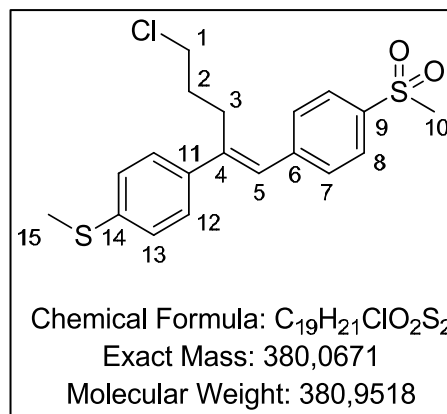
Prepared using General Procedure G

^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, H_8), 7.53 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H, H_7), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, H_{12}), 7.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, H_{13}), 6.80 (s, 1H, H_5), 3.51 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H, H_1), 3.06 (s, 3H, H_{10}), 2.89-2.83 (m, 2H, H_3), 2.51 (s, 3H, H_{15}), 1.93-1.82 (m, 2H, H_2).

^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 144.3 (C_q , C_4), 144.1 (C_q , C_9), 139.2 (C_q , C_{14} & C_{11} , 2 signals overlap), 138.7 (C_q , C_6), 130.1 (CH, C_7), 127.9 (CH, C_8), 127.5 (CH, C_{12}), 127.4 (CH, C_5), 126.8 (CH, C_{13}), 45.4 (CH_2 , C_1), 45.0 (CH_3 , C_{10}), 32.0 (CH_2 , C_2), 27.9 (CH_2 , C_3), 15.9 (CH_3 , C_{15}).

IR (neat, cm^{-1}): 3012, 2923, 2861, 1641, 1588, 1548, 1301, 1146, 965, 768

HRMS Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}_2\text{S}_2$: 380.0671; Found: 380.0710



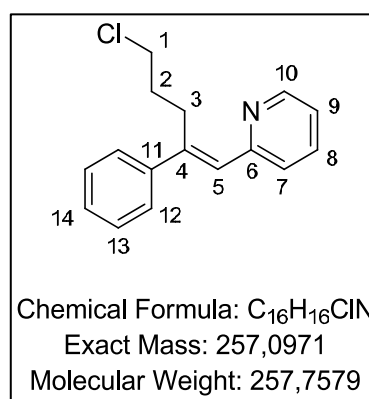
(E)-2-(5-Chloro-2-phenyl-pent-1-enyl)-pyridine

Prepared using General Procedure G

^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 8.64-8.61 (m, 1H, H_{10}), 7.67 (td, $J=7.7\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H_8), 7.56-7.50 (m, 2H, H_7 & H_9), 7.43-7.26 (m, 4H, H_{12} & H_{13}), 7.13 (ddd, $J=7.5\text{Hz}$, $J=4.8\text{Hz}$, $J=1.0\text{Hz}$, 1H, H_{14}), 6.74 (s, 1H, H_5), 3.60 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, H_1), 3.34-3.25 (m, 2H, H_3), 1.97 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, H_2), 1.65 (qt, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, H_4).

^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 157.3 (C_q , C_6), 149.7 (CH, C_{10}), 146.4 (C_q , C_4), 143.5 (C_q , C_{11}), 136.6 (CH, C_8), 129.0 (CH, C_{13}), 128.3 (CH, C_{14}), 128.2 (CH, C_7), 127.2 (CH, C_{12}), 125.4 (CH, C_9), 121.7 (CH, C_5), 45.9 (CH_2 , C_1), 32.5 (CH_2 , C_3), 28.6 (CH_2 , C_2).

Due to the instability of this product, no other analysis could be performed.



(E)-4-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-2-cyclohexyl-vinyl]-benzoic acid ethyl ester

Prepared using General Procedure G

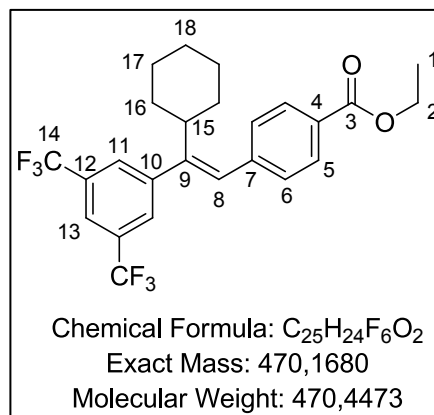
^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 8.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H, H_5), 7.87 (s, 1H, H_{13}), 7.74 (s, 2H, H_{11}), 7.40 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H, H_6), 6.39 (s, 1H, H_8), 4.37 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H_2), 2.93 (m, 1H, H_{15}), 1.81-1.58 (m, 5H), 1.40 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, H_1), 1.30-1.15 (m, 5H)

^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 166.7 (C_q , C_3), 149.0 (C_q , C_{10}), 145.3 (C_q , C_9), 142.0 (C_q , C_4), 131.4 (q, $J^2_{\text{C-F}}=33.1\text{ Hz}$, C_q , C_{12}), 130.3 (CH, C_8), 130.1 (CH, C_5), 129.8

(C_q , C_7), 129.5 (br, CH, C_{11}), 129.3 (CH, C_6), 124.1 (q, $J^1_{\text{C-F}}=272.6\text{ Hz}$, C_q , C_{14}), 121.4 (hept, $J^3_{\text{C-F}}=4.4\text{ Hz}$, CH, C_{13}), 61.6 (CH_2 , C_2), 41.0 (CH, C_{15}), 32.5 (CH_2 , C_{16}), 26.7 (CH_2 , C_{18}), 26.3 (CH_2 , C_{17}), 14.7 (CH_3 , C_1)

IR (neat, cm^{-1}): 2932, 2856, 1716, 1607, 1381, 1265, 1133, 1104, 900

HRMS Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_2$: 470.1680; Found: 470.1683



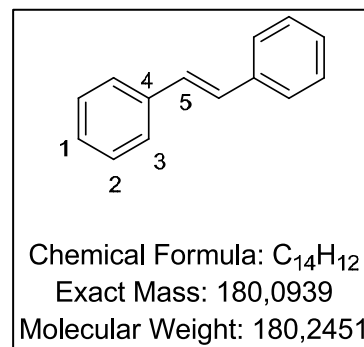
(E)-1,2-diphenylethene (CAS: 103-30-0)

Prepared using General Procedure G

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 7.57-7.52 (m, 4H, H_1 & H_3), 7.42-7.33 (m, 4H, H_2), 7.28 (tt, $J=7.0\text{ Hz}$, $J=1.3\text{ Hz}$, 2H, H_1), 7.14 (s, 2H, H_5)

^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 137.5 (C_q , C_4), 128.9 (CH, C_5), 128.8 (CH, C_2), 127.8 (C_q , C_1), 126.7 (CH, C_3)

IR (neat, cm^{-1}): 3031, 2957, 1598, 1492, 1444, 857



Post fonctionnalisation:

With I_2 : Instead of quenching with HCl, I_2 (2.54 g, 10 mmol) was added to the medium, which was stirred for 15 min. Saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added (30mL), and the mixture was extracted 4 times with Et_2O (20 mL). The combined organic phases were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO_4 , and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO_2 , Pentane).

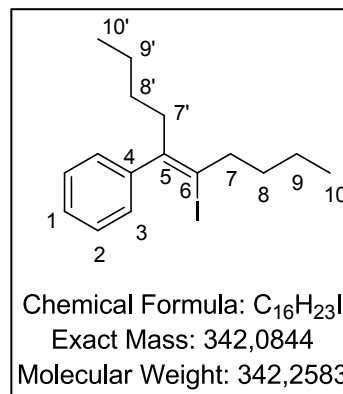
(Z)-(1-Butyl-2-iodo-hex-1-enyl)-benzene

^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 7.37-7.22 (m, 3H, H_1 & H_3), 7.09-7.03 (m, 2H, H_2), 2.68 (m, 2H, $\text{H}_{7\text{or}7'}$), 2.47 (m, 2H, $\text{H}_{7\text{or}7'}$), 1.65-1.55 (m, 2H, $\text{H}_{8\text{or}8'}$), 1.48-1.34 (m, 2H, $\text{H}_{8\text{or}8'}$), 1.30-1.23 (m, 4H, H_9 & H_9'), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{10\text{or}10'}$), 0.88-0.81 (m, 3H, $\text{H}_{10\text{or}10'}$)

^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 148.3 (C_q, C_5), 147.9 (C_q, C_4), 128.9 ($\text{CH}, \text{C}_{2\text{or}3}$), 128.6 ($\text{CH}, \text{C}_{2\text{or}3}$), 127.4 (CH, C_1), 106.8 (C_q, C_6), 41.6 ($\text{CH}_2, \text{C}_{7\text{or}7'}$), 35.0 ($\text{CH}_2, \text{C}_{7\text{or}7'}$), 32.6 ($\text{CH}_2, \text{C}_{8\text{or}8'}$),

30.1 ($\text{CH}_2, \text{C}_{8\text{or}8'}$), 23.0 ($\text{CH}_2, \text{C}_{9\text{or}9'}$), 22.4 ($\text{CH}_2, \text{C}_{9\text{or}9'}$), 14.4 ($\text{CH}_3, \text{C}_{10\text{or}10'}$), 14.2 ($\text{CH}_3, \text{C}_{10\text{or}10'}$)

HRMS : Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{I}$: 342.0844; Found: 342.0828



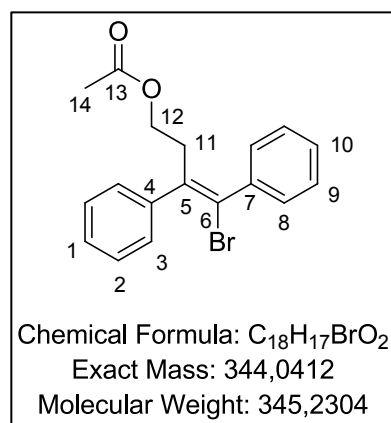
With N-Bromosuccinimide: Instead of quenching with HCl, NBS (g, 10 mmol) was added to the medium, which was stirred for 15 min. Saturated NH_4Cl (30 mL) was added, and the mixture was extracted 4 times with Et_2O (20 mL). The combined organic phases were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO_4 , and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO_2 , Petroleum Ether/ Ethyl Acetate).

(Z)-4-bromo-3,4-diphenylbut-3-en-1-yl acetate

^1H NMR (δ , CD_2Cl_2 , 300 MHz): 7.48-7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 3.94 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H, H_{12}), 2.68 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H, H_{11}), 1.98 (s, 3H, H_{14})

^{13}C NMR (δ , CD_2Cl_2 , 75 MHz): 170.7 ($\text{C}_q, \text{C}_{13}$), 141.6 (C_q, C_4), 140.4 (C_q, C_7), 139.1 (C_q, C_6), 129.1 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.6 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.5 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{Ar}}$), 128.3 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{Ar}}$), 127.7 ($\text{CH}, \text{C}_{\text{Ar}}$), 121.7 (C_q, C_5), 62.0 ($\text{CH}_2, \text{C}_{12}$), 35.0 ($\text{CH}_2, \text{C}_{11}$), 20.9 ($\text{CH}_3, \text{C}_{14}$)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$: 344.0412; Found: 344.0413



Negishi cross-coupling: Instead of quenching with HCl, the reaction mixture was cooled to 0°C, and Pd(dba)₂ (71.9 mg, 0.125 mmol, 5 mol%), PPh₃ (75.6 mg, 0.25 mmol, 10 mol%), and PhI (1.1 mL, 10 mmol, 5 equiv) in THF (10 mL) were added. The medium was stirred overnight, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL), and extracted 3 times with Et₂O (20 mL). The combined organic phases were washed with H₂O (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated to afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO₂, Petroleum Ether/ Ethyl Acetate: 75/25 then 7/3).

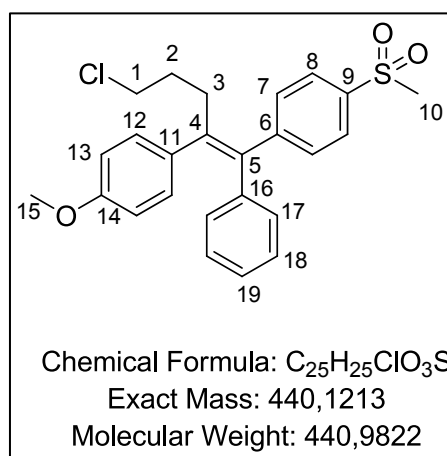
(E)-1-[5-Chloro-2-(4-Methoxy-phenyl)-1-Phenyl-pent-1-enyl]-4-methanesulfonyl-benzene

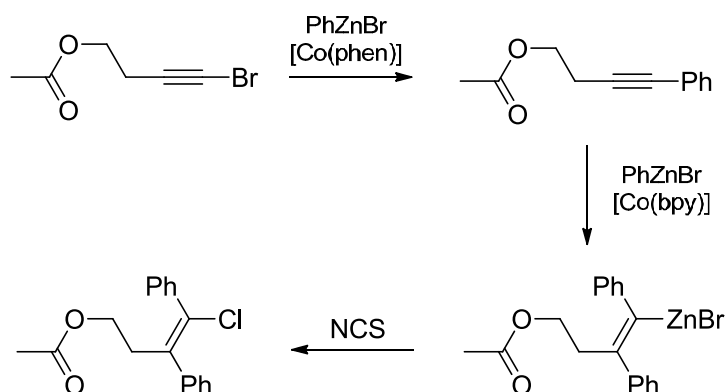
¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₈), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.09-7.04 (m, 5H, H₁₂, H₁₇ & H₁₉), 6.92 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H, H₁₈), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₃), 3.74 (s, 3H, H₁₅), 3.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁), 3.07 (s, 3H, H₁₀), 2.58-2.52 (m, 2H, H₃), 1.86-1.75 (m, 2H, H₂)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.1 (C_q, C₁₄), 149.6 (C_q, C₉), 142.7 (C_q, C₁₆), 141.1 (C_q, C₄), 139.5 (C_q, C₆), 138.7 (C_q, C₁₁), 133.6 (C_q, C₅), 131.2 (CH, C₁₈), 131.1 (CH, C₁₇), 130.9 (CH, C₇), 128.3 (CH, C₁₂), 128.0 (CH, C₈), 126.8 (CH, C₁₉), 114.0 (CH, C₁₃), 55.6 (CH₃, C₁₅), 45.5 (CH₂, C₁), 45.0 (CH₃, C₁₀), 33.7 (CH₂, C₃), 32.4 (CH₂, C₂)

IR (neat, cm⁻¹): 3018, 2926, 2854, 1508, 1313, 1244, 1147, 953, 840

HRMS : Calculated for C₂₅H₂₅ClO₃S: 440.1213; Found: 440.1229



One pot Cross-coupling-Arylzincation-Chlorination sequence:


To an solution of [CoBr₂(Phen)] (1 mmol, 399 mg, 10 mol%) and Zn dust (20 mmol, 1.3 g, 2 equiv) in MeCN (8 mL) were added AllylCl (0.25 mL, 3mmol, 30 mol%) and TFA (0.1 mL), at room temperature under vigorous stirring. This caused a rise in temperature, production of gases, and a change of the color of the mixture from blue to orange to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, ArBr (10 mmol, 1 equiv) was added. The reaction was followed by GC on iodolyzed aliquots. Once all the starting bromide was consumed, stirring was interrupted; the reaction medium was taken in a 10 mL syringe, and filtered through a syringe filter. The starting flask was rinsed with MeCN (7 mL), which was filtered in the same manner, providing 15mL of a cobalt-containing arylzinc bromide solution. An internal standard was added (decane or dodecane), and the solution was titrated by GC on an iodolyzed aliquot. The solution was cooled to 0°C in a water/ice bath, and the bromoalkyne (0.95 equiv vs PhZnBr) was added. The reaction was followed by GC on hydrolyzed aliquots, until all of the bromoalkyne was consumed. In parallel, a solution of phenylzinc bromide was prepared as follows: to a solution of [CoBr₂(bpy)] (3 mmol, 1125 mg, 10 mol%) and Zn dust (60 mmol, 3.9 g, 2 equiv) in MeCN (24 mL) were added AllylCl (0.75 mL, 9mmol, 30 mol%) and TFA (0.3 mL), under vigorous stirring. This caused a rise in temperature and a change of the color of the mixture from blue to orange to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, PhBr (30 mmol, 1 equiv) was added. The reaction was followed by GC. Once all the starting bromobenzene was consumed, the solution was titrated by GC on an iodolyzed aliquot, and transferred into the crude mixture obtained from the cross-coupling reaction, using a filtering canula. The mixture thus obtained was stirred until all the intermediate alkyne was consumed, then cooled to 0°C, and N-Chlorosuccinimide (40mmol) was added by portions. The mixture was stirred overnight, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (60mL), extracted with Et₂O (3*60mL). The combined organic phases were washed with brine (60mL), dried over MgSO₄, and the

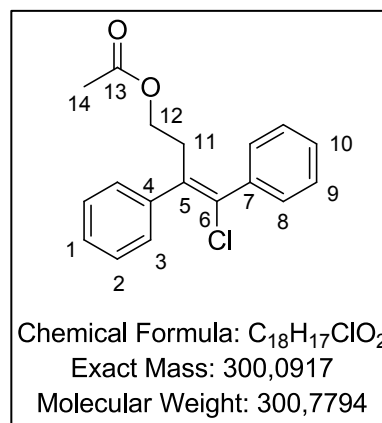
solvents were evaporated to provide a crude material, which was purified by column chromatography.

(Z)-4-chloro-3,4-diphenylbut-3-en-1-yl acetate

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.48-7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 3.93 (t, J = 6.9Hz, 2H, H₁₂), 2.72 (t, J = 6.9Hz, 2H, H₁₁), 1.98 (s, 3H, H₁₄)

¹³C NMR (δ, CD₂Cl₂, 75 MHz): 170.7 (C_q,C₁₃), 141.6 (C_q,C₄), 141.4 (C_q,C₆), 140.2 (C_q,C₇), 129.1 (CH,C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 128.5 (CH, C_{Ar}), 128.3 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 122.3 (C_q,C₅), 62.0 (CH₂,C₁₂), 37.0 (CH₂,C₁₁), 20.9 (CH₃,C₁₄)

HRMS : Calculated for C₁₈H₁₇ClO₂: 300.0917, found: 300.0913



General Procedure H: arylzinc preparation and carbometallation of ynamides:

Preparation of the arylzinc:

To a solution of [CoBr₂(phen)] (1mmol, 399 mg, 10 mol%) and Zn dust (20 mmol, 1.3 g, 2 equiv) in MeCN (8 mL) were added AllylCl (0.25 mL, 3mmol, 30 mol%) and TFA (0.1 mL), under vigorous stirring. This caused a rise in temperature and a change of the color of the mixture from blue to orange to dark grey. Once the orange tinge of the mixture had disappeared, ArBr (10 mmol, 1 equiv) was added. The reaction was followed by GC on iodolysed aliquots. Once all the starting bromide was consumed, stirring was interrupted; the reaction medium was taken in a 10 mL syringe, and filtered through a syringe filter. The starting flask was rinsed with MeCN (7 mL), which was filtered in the same manner, providing 15mL of a cobalt-containing arylzinc bromide solution. An internal standard was added (decane or dodecane), and the solution was titrated by GC on an iodolysed aliquot.

Carbozincation:

The solution of arylzinc bromide was cooled to 0°C, and the ynamide (0.33 equiv vs ArZnBr) was added. The reaction was then stirred at 0°C, and followed by TLC on hydrolyzed aliquots, until all of the ynamide was consumed. The reaction medium was diluted with ethyl acetate, filtered on a pad of silica (elution with EtOAc).The solvents were evaporated to

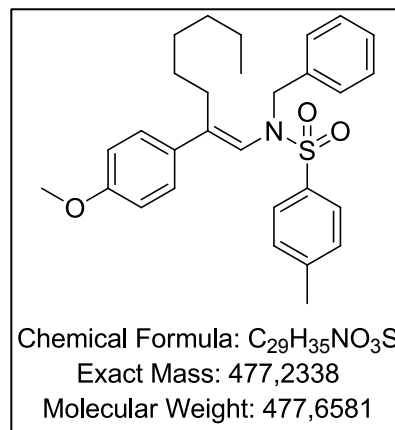
afford the crude material, which was purified by column chromatography (SiO₂, Petroleum Ether/ Ethyl Acetate). (Note: The regioselectivity was determined on the crude ¹H NMR.)

(E)-N-benzyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

Prepared using General Procedure H

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.72 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 7H), 7.08 (d, J= 9Hz, 2H), 6.82 (d, J= 9Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 5H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 4H), 0.9-0.67 (m, 5H)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.4 (C_q), 149.4 (C_q), 143.6 (C_q), 135.9 (C_q), 135.1 (C_q), 131.9 (C_q), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 121.5 (CH), 113.8 (CH), 55.3 (CH₂), 55.3 (CH₃), 31.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃)

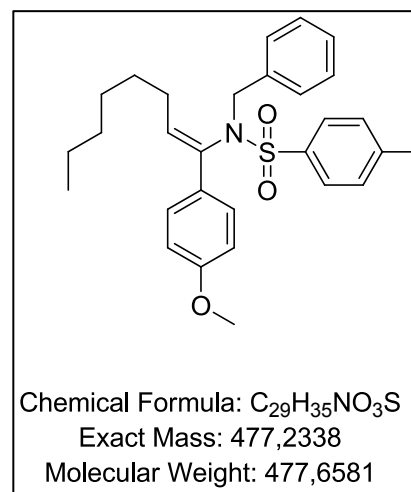


(Z)-N-benzyl-N-(1-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide

Prepared using General Procedure H

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.84 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.02 (d, J= 9Hz, 2H), 6.72 (d, J= 9Hz, 2H), 5.86 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 6H), 0.9-0.67 (m, 3H)

¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.3 (C_q), 143.4 (C_q), 138.5 (C_q), 136.1 (C_q), 135.1 (C_q), 133.5 (CH), 130.0 (C_q), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 113.7 (CH), 55.4 (CH₂), 52.4 (CH₃), 31.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.2 (CH₃)

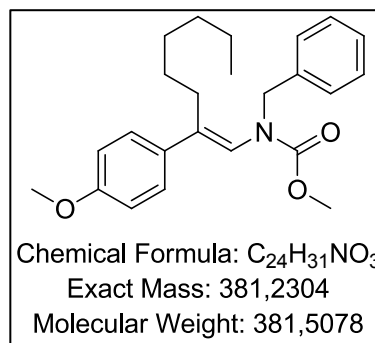


(E)-methyl benzyl(2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl)carbamate

Prepared using General Procedure H

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.33-7.27 (m, 5H), 7.20 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.32 (br s, 2H), 1.26-1.17 (m, 9H), 0.84 (t, J= 6.6 Hz, 3H)

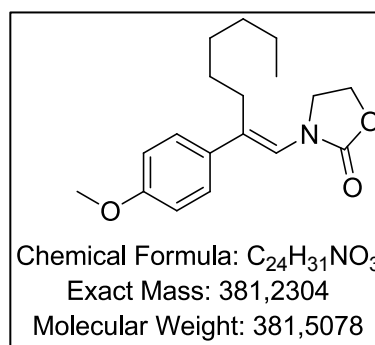
¹³C NMR (δ, CDCl₃, 75 MHz): 159.3 (C_q), 137.7 (C_q), 133.0 (C_q), 132.2 (C_q), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 123.7 (C_q), 113.8 (CH), 55.4 (CH₂), 53.6 (CH₃), 53.1 (CH₃), 31.7 (CH₂), 31.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃)



(E)-3-(2-(4-methoxyphenyl)oct-1-en-1-yl)oxazolidin-2-one

Prepared using General Procedure H

¹H NMR (δ, CD₂Cl₂, 300 MHz): 7.20 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.47-4.43 (2H, m), 4.15-4.12 (2H, m), 3.80 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 8H), 0.84 (t, J= 6.6 Hz, 3H)



Bibliographie

Introduction générale

- 1) Brandt, G. *Acta Lit. Sci. Sveciae* **1735**, 4, 1
- 2) Données industrielles, Cobalt
<http://www.societechimiquedefrance.fr/extras/Donnees/acc.htm> (consultée le 20/08/13)
- 3) « Cobalt in chemicals », The Cobalt Development Institute,
http://www.thecdi.com/cdi/images/documents/facts/COBALT_FACTS-Chemicals.pdf
(consultée le 20/08/13)
- 4) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32
- 5) N. Agenet, O. Buisine, F. Slowinski, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria *Org. React.* **2007**, 68, 1
- 6) B.J. Teobald *Tetrahedron* **2002**, 58, 4133
- 7) M.S. Kharasch, E.K. Fields *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316
- 8) a) G. Cahiez, A. Moyeux *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435
b) C. Gosmini, J.-M. Begouin, A. Moncomble, *Chem. Commun.* **2008**, 28, 3221
- 9) Pour un exemple récent, voir, entre autres : Z. Ding, N. Yoshikai *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4698 et les références citées.
- 10) Voir D. Seyferth *Organometallics* **2001**, 20, 2940 et les références citées.
- 11) Voir D.E.Lewis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6452 et les références citées.
- 12) a) K. Soai, S. Niwa *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833
b) L. Pu, H.-B. Yu *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757
- 13) A.O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683
- 14) A.O. King, E.-I. Negishi, F. J. Villani Jr., A. Silveira Jr. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 358

Chapitre 1: Synthèse et réactivité des Arylzinciques

- 1) L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445
- 2) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6040
- 3) a) H. Fillon, C. Gosmin, J. Périchon *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867
b) I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6417
c) C. Gosmini, M. Amatore, S. Claudel, J. Périchon, *Synlett* **2005**, 2171

- 4) H. Fillon, E. LeGall, C. Gosmini, J. Périchon *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5981
- 5) M. Amatore, C. Gosmini *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5848
- 6) M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6130
- 7) L. Polleux; E. Labbé; O. Buriez; J. Périchon *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4678
- 8) G. Kiefer, H. Vrubel, R. Scopellitti, K. Severin *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, sous presse, DOI:10.1002/ejic.201300551

Chapitre 2: Arylation des Bromoalcynes

- 1) K.B. Bahnk, S.D. Rychnovsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13177
- 2) W.-H. Huang, C.A. Metcalf, R. Sundaramoorthi, Y. Wang, D. Zou, R.M. Thomas, X. Zhu, L. Cai, D. Wen, S. Liu, J. Romero, J. Qi, I. Chen, G. Banda, S.P. Lentini, S. Das, Q. Xu, J. Keats, F. Wang, S. Wardwell, Y. Ning, J.T. Snodgrass, M.I. Broudy, K. Russian, T. Zhou, L. Commodore, N.I. Narasimhan, Q.K. Mohemmad, J. Iuliucci, V.M. Rivera, D.C. Dalgarno, T.K. Sawyer, T. Clackson, W.C. Shakespeare *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4701
- 3) Pour une revue focalisée sur les méthodes utilisant le palladium, voir: E.-I. Negishi, L. Anastasia *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979
- 4) a) D. Seyferth, R.S. Marmor, P. Hilbert *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379
 b) J.C. Gilbert, U. Weerasooriya *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1837-1845
 c) S. Ohira *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561
 d) S.G. Müller, B. Liepold, G.J. Roth, H.J. Bestmann *Synlett.* **1996**, 521
- 5) E.J. Corey, P.L. Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769
- 6) E.-I. Negishi *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340
- 7) E.-I. Negishi, K. Akiyoshi, S. Takahashi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 477
- 8) A.O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 358
- 9) E.-I. Negishi, A.O. King, N. Okukado *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821
- 10) Q.-Y. Chen, Y.-B. He *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2387
- 11) N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaara, T. Fukuhara, A. Suzuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2124
- 12) L. Anastasia, E.-I. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3111
- 13) A.J.J. Lennox, G.C. Lloyd-Jones *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7431
- 14) a) A.-S. Castanet, F. Colobert, T. Schlama *Org. Lett.* **2000**, 2, 3559.
 b) C.H. Oh, S.H. Jung *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8513.
 c) F. Colobert, A.-S. Castanet, O. Abillard *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3334.
 d) D. Ogawa, J. Li, M. Suetsugu, J. Jiao, M. Iwasaki, Y. Nishihara *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 518.

- e) G.A. Molander, B.W. Katona, F. Machrouhi *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.
- f) G.W. Kabalka, M. Al-Masum, A.R. Mereddy, E. Dadush *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1133.
- g) G.W. Kabalka, A. Naravane, L.L. Zhao *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7091.
- h) J.R. Struble, S.J. Lee, M.D. Burke *Tetrahedron* **2010**, 66, 4710.
- 15) F. Colobert, A.-S. Castanet, T. Schlama *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1450
- 16) J.K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508
- 17) N.A. Bumagin, I.G. Bumagina, I.P. Beletskaya *Dokl. Chem. (Engl. Transl.)* **1984**, 274, 39
- 18) D.E. Rudisill, J.K. Stille *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5856
- 19) C. Lo Sterzo, J.K. Stille *Organometallics* **1990**, 9, 687
- 20) Y. Hatanaka, K. Matsui, T. Hiyama *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2403
- 21) Y. Koseki, T. Nagasaka *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1604
- 22) Y. Koseki, K. Omino, S. Anzai, T. Nagasaka *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2377
- 23) J. Gil-Molto, C. Najera *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1874
- 24) Y. Nishihara, S. Noyori, T. Okamoto, M. Suetsugu, M. Iwasaki *Chem. Lett.* **2011**, 40, 972
- 25) S. Chang, S.H. Yang, P.H. Lee *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4833
- 26) S.E. Denmark, S.A. Tymonko *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9151
- 27) T. Kamikawa, T. Hayashi *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8922
- 28) a) C.E. Castro, R.D. Stephens *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163
b) C.E. Castro, R.D. Stephens *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313
- 29) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467
- 30) a) H. Doucet, J.-C. Hierso *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834
b) R. Chinchilla, C. Najera *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874
c) R. Chinchilla, C. Najera *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084
- 31) S.D. Roughley, A.M. Jordan *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451
- 32) Source : Web of Science
- 33) a) C. Glaser *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422
b) C. Glaser *Justus Liebig Ann. Chem.* **1870**, 154, 137
- 34) R.-Z. Ku, J.-C. Huang, J.-Y. Cho, F.-M. Kiang, K. R. Reddy, Y.-C. Chen, K.-J. Lee, J.-H. Lee, G.-H. Lee, S.-M. Peng, S.-T. Liu *Organometallics* **1999**, 18, 2145
- 35) T. Hundertmark, A.F. Littke, S.L. Buchwald, G.C. Fu *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729
- 36) A. Köllhofer, H. Plenio *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1295
- 37) M.R. Netherton, G.C. Fu *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295
- 38) A. Köllhofer, T. Pullman, H. Plenio *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1056
- 39) M. Schilz, H. Plenio *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2798
- 40) R.A. Batey, M. Shen, A.J. Lough *Org. Lett.* **2002**, 4, 1411
- 41) J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Armadeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli *Tetrahedron* **2005**, 61, 9759

- 42) M. Feuerstein, F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2235
- 43) H.A. Dieck, F.R. Heck *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259
- 44) L. Cassar *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253
- 45) V.P.W. Böhm, W.A. Herrmann *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679
- 46) C. Yi, R. Hua *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2535
- 47) D. Gelman, S.L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993
- 48) D.C. McGuinness, K.J. Cavell *Organometallics* **2000**, *19*, 741
- 49) Y. Ma, C. Song, W. Jiang, Q. Wu, Y. Wang, X. Liu, M.B. Andrus *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3317
- 50) J. Gil-Molto, C. Najera *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4073
- 51) M. Lehmadri, H. Doucet, M. Santelli *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9839
- 52) C.S. Consorti, F.R. Flores, F. Rominger, J. Dupont *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 133
- 53) K.W. Anderson, S.L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173
- 54) J.-H. Li, Y. Liang, Y.-X. Xie *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4393
- 55) B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391
- 56) Pour une revue récente, voir : G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054
- 57) K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716
- 58) J.-X. Wang, Z. Liu, Y. Hu, B. Wei, L. Kang, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1937
- 59) G. Chen, X. Zhu, J. Cai, Y. Wan *Synth. Commun.* **2007**, *45*, 1355
- 60) H. He, Y.-J. Wu *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3237
- 61) E. Colacino, L. Daïch, J. Martinez, F. Lamaty *Synlett* **2007**, 1279
- 62) I.P. Beletskaya, G.V. Latyshev, A.V. Tsvetkov, N.V. Lukashev *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011
- 63) M. Carril, A. Correa, C. Bolm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862
- 64) D.N. Sawant, P.J. Tambade, Y.S. Wagh, B.M. Bhanage *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2758
- 65) C. Pan, F. Luo, W. Wang, Z. Yu, M. Liu *J. Chem. Res.* **2009**, 478
- 66) H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9061
- 67) S.L. Buchwald, C. Bolm *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586
- 68) P. Li, L. Wang, *Synlett* **2006**, 2261
- 69) S. Protti, M. Fagnoni, A. Albini *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5675
- 70) a) N.E. Leadbeater, M. Marco, B.J. Tominack *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919
 b) P. Appukkuttan, W. Dehaen, E. van der Eycken *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713
- 71) G. Pelletier, S. Lie, J.J. Mousseau, A.B. Charrette *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5464
- 72) H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 720
- 73) C. Savarin, J. Srogl, L.S. Liebeskind *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91
- 74) L. Melzig, J. Stemper, P. Knochel *Synthesis* **2010**, 2085
- 75) A.O. King, Travaux de thèses non publiés, Université de Syracuse, Rochester, NY, 1979
- 76) a) Y. Shi, S. Li, J. Liu, W. Jiang, L. Sun *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3626
 b) Y. Shi, S. Li, J. Liu, W. Jiang, L. Sun *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 514

- 77) a) J.-S. Tang, Y.-X. Xie, Z.-Q. Wang, J.-H. Li *Synthesis* **2011**, 2789
 b) J.-S. Tang, M. Tian, W.-B. Sheng, C.-C. Guo *Synthesis* **2012**, 541
 78) G. Cahiez, O. Gager, J. Buendia *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1278
 79) D. Castagnolo, M. Botta *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3224
 80) Pour une revue récente sur les réactions des gem-dibromooléfines, voir : G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344

Chapitre 3: Arylzincation des Alcynes

- 1) a) A.B. Flynn, W.W. Ogilvie *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4698
 b) E.-I. Negishi, Z. Huang, G. Huang, S. Mohan, C. Wang, H. Hattori *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1474
 2) J.-F. Normant, A. Alexakis *Synthesis* **1981**, 841
 3) L.-I. Olsson, A. Claesson *Tetrahedron Lett.* **1974**, 25, 2161
 4) M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 621
 5) E. Shirakawa, D. Ikeda, T. Osawa, S. Watanabe, T. Hayashi *Chem. Commun.* **2009**, 1885
 6) E. Shirakawa, S. Masui, R. Narui, R. Watanabe, D. Ikeda, T. Hayashi *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9714
 7) a) J.J. Eisch, J.H. Merkley *J. Organomet. Chem.* **1969**, 20, P27
 b) F.W. von Rein, H.G. Richey Jr. *J. Organomet. Chem.* **1969**, 20, P32
 c) F.W. von Rein, H.G. Richey Jr. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 41, 3777
 8) R. Mornet, L. Gouin *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 737
 9) a) B. Jousseume, J.-G. Duboudin *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C1
 b) J.-G. Duboudin, B. Jousseume *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 1
 10) P. Forgione, P.D. Wilson, A.G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 17
 11) P.E. Tessier, A.J. Penwell, F.E.S. Souza, A.G. Fallis *Org. Lett.* **2003**, 5, 2989
 12) P. Forgione, P.D. Wilson, G.P.A. Yap, A.G. Fallis *Synthesis* **2000**, 921
 13) a) T. Wong, M.J. Tjepkema, H. Audrain, P.D. Wilson, A.G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 755
 b) P. Forgione, P.D. Wilson, A.G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 11
 14) T. Kunz, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1958
 15) a) K. Okada, K. Oshima, K. Utimoto *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6076
 b) J. Tang, K. Okada, H. Shinokubo, K. Oshima *Tetrahedron* **1997**, 53, 5061

- 16) Nishimae, R. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima *Chem. Lett.* **1998**, 27, 785
- 17) K. Murakami, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1066
- 18) D. Zhang, J.M. Ready *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15050
- 19) T. Yamagami, R. Shintani, E. Shirakawa, T. Hayashi *Org. Lett.* **2007**, 9, 1045
- 20) a) E. Shirakawa, T. Yamagami, T. Kimura, S. Yamaguchi, T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17164
b) E. Shirakawa, D. Ikeda, S. Masui, M. Yoshida, T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 272
- 21) K. Murakami, H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima *Org. Lett.* **2007**, 9, 1569
- 22) A Alexakis, J. F. Normant, J. Villieras *Tetrahedron Lett.* **1976**, 28, 3461
- 23) H. Westmijze, H. Kleijn, P. Vermeer *Tetrahedron Lett.* **1977**, 29, 2023
- 24) Y. Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1744
- 25) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1852
- 26) J.K. Crandall, P. Battioni, J.T. Wehlacz, R. Bindra *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7171
- 27) A. Alexakis, A. Commerçon, J. Villiéras, J.F. Normant *Tetrahedron Lett.* **1975**, 27, 2313
- 28) A. Alexakis, A. Commerçon, C. Coullentianos, J.F. Normant *Tetrahedron* **1984**, 40, 715
- 29) T. Konno, T. Daitoh, A. Noiri, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka *Tetrahedron* **2005**, 61, 9391
- 30) J.K. Crandall, F. Collonges *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 4089
- 31) E.-I. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8056
- 32) M.C.P. Yeh, P. Knochel *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4799
- 33) a) T.-S. Chou, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4791
b) C. Retherford, T.-S. Chou, R.M. Shelkun, P. Knochel *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1833
c) H.P. Knoess, M.T. Furlong, M.J. Rozema, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5974
d) S. Achyuta Rao, T.-S. Chou, Ioana Schipor, P. Knochel *Tetrahedron* **1992**, 48, 2025
- 34) S. Achyuta Rao, P. Knochel *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7579
- 35) C. Chen, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13594
- 36) M. Sugimoto, A. Yamamoto, M. Murakami *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6358
- 37) M. Sugimoto, A. Yamamoto, M. Murakami *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2380
- 38) M. Mugimoto, M. Shirakura, A. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14438
- 39) E. Shirakawa, K. Yamasaki, H. Yoshida, T. Hiyama *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10221

- 40) E. Shirakawa, H. Yoshida, T. Kurahashi, Y. Nakao, T. Hiyama *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2975
- 41) Y. Shi, S.M. Peterson, W.W. Haberaecker III, S.A. Blum *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168
- 42) K. Miura, D. Itoh, T. Hondo, H. Saito, H. Ito, A. Hosomi *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8539
- 43) T. Konno, T. Takehana, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2188
- 44) J.J. Eisch, W.C. Kaska *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2976
- 45) J.J. Eisch, J.-M. Biedermann *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 167
- 46) J.J. Eisch, R. Amtmann, M.W. Foxton *J. Organomet. Chem.* **1969**, *16*, P55
- 47) J.J. Eisch, C.K. Hordis *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2974
- 48) G. Wilke, H. Müller *Justus Liebig Ann. Chem.* **1958**, *618*, 267
- 49) G. Zweifel, N.L. Poston, C.C. Whitney *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6243
- 50) D.E. van Horn, E.-I. Negishi *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252
- 51) D.E. van Horn, L.F. Valente, M.J. Idacavage, E.-I. Negishi *J. Organomet. Chem.* **1978**, *156*, C20
- 52) E.-I. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577
- 53) S. Yamanoi, H. Ohru, K. Seki, T. Matsumoto, K. Suzuki *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8407
- 54) S. Yamanoi, K. Seki, T. Matsumoto, K. Suzuki *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 143
- 55) N. Suzuki, D.Y. Kondakov, M. Kageyama, M. Kotor, R. Hara, T. Takahashi *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4519
- 56) T. Takahashi, D.Y. Kondakov, Z. Xi, N. Suzuki *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5871
- 57) T. Takahashi, C. Xi, Y. Ura, K. Nakajima *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3228
- 58) Y. Liu, Z. Zhong, K. Nakajima, T. Takahashi *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7451
- 59) E.-I. Negishi, D. E. van Horn, T. Yoshida, C. L. Rand *Organometallics* **1983**, *2*, 563
- 60) a) T. Stüdemann, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 93
b) T. Stüdemann, M. Ibrahim-Ouali, P. Knochel *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1299
- 61) R. O. Cann, R. E. Waltermire, J. Chung, M. Oberholzer, J. Kasperec, Y. K. Ye, R. Wethman *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, *14*, 1147
- 62) K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2373
- 63) B.-H. Tan, J. Dong, N. Yoshikai *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9610
- 64) K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7688

- 65) a) T. Nishikawa, H. Yorimitsu, K. Oshima *Synlett*. **2004**, 1573
b) H. Yasui, T. Nishikawa, H. Yorimitsu, K. Oshima *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1271
- 66) Juliette Berthe, **2009**, Rapport de stage de Master
- 67) a) K.A. DeKorver, H. Li, A.G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Z. Yang, Y. Zhang, R.P. Hsung *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5064
b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2840
- 68) a) Y. Minko, M. Pasco, H. Chechik, I. Marek *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 526
b) A. Basheer, I. Marek *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, No 77 et les références citées.
- 69) a) B. Gourdet, H.-W. Lam *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3802
b) B. Gourdet, M.E. Rudkin, C.A. Watts, H.-W. Lam *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7849

Partie Expérimentale

- 1) A.B. Pangborn; M.A. Giardello; R.H. Grubbs; R.K. Tosen; F.J. Timmers *Organometallics* **1996**, 15, 1518.
- 2) W.C. Still; M. Kahn; A. Mitra *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- 3) L. Polleux; E. Labbé; O. Buriez; J. Périchon *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4678.
- 4) H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert *Angew. Chem.* **1984**, 96, 721.
- 5) Y. Li, J. Zhao, H. Chen, B. Liu, H. Jiang *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3545
- 6) M. Okutani, Y. Mori *J Org. Chem.* **2009**, 74, 442.
- 7) R.E. Murray *Synth. Commun.* **1980**, 10, 345.
- 8) M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, S. Jajarmi *Applied Catal. A: General* **2010**, 390, 135; J.R. Harjani, T.J. Abraham, P.J. Scammels, A.T. Gomaez, R.D. Singer, M.T. Garcia *Green Chemistry* **2010**, 12, 650
- 9) Urgaonkar, S.; Verkade, J.G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5752
- 10) Bellina, F.; Lessi, M. *Synlett* **2012**, 23, 773 ; He, H. ; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 3237
- 11) a) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Ogawa, D. ; Okada, Y. ; Noyori, S.; Takagi, K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4869
b) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Noyori, S.; Ogawa, D. ; Okada, Y. ; Iwasaki, M.; Takagi, K. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 4643
c) Melzig, L.; Stemper, J.; Knochel, P. *Synthesis* **2010**, 2085

- 12) K.C. Nicolaou; E.W. Yue; S. la Greca; J.E. Leresche; T. Tsuru; Y. Naniwa; F. de Riccardis *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467-494.

Table des Schémas

Schéma 1: Formation des arylzinciques par insertion directe	8
Schéma 2: Utilisation du Zinc de Rieke	9
Schéma 3: Utilisation du chlorure de lithium comme promoteur	9
Schéma 4: Synthèse d'arylzinciques par transmétallation	10
Schéma 5: Formation d'arylzinciques par catalyse au cobalt	11
Schéma 6: Mécanisme de la formation des arylzinciques par catalyse au cobalt	12
Schéma 7: Couplages croisés des Arylzinciques avec divers électrophiles carbonés	13
Schéma 8: Synthèse des complexes CoBr_2L (L= Bpy ou Phen)	15
Schéma 9: Baisse de réactivité due à la filtration	18
Schéma 10: Le motif phénylacétylène comme intermédiaire : synthèse de la Kendomycin	20
Schéma 11: Le motif phénylacétylène comme motif structural	20
Schéma 12: Obtention des alcynes terminaux par homologation	21
Schéma 13: Réaction de Corey-Fuchs	21
Schéma 14: Formation d'alcynes terminaux par une séquence couplage/déprotection	22
Schéma 15: Comparaison des réactivités des acétylures métalliques	23
Schéma 16: Formation de phénylacétylènes par arylation d'acétylures	23
Schéma 17: Mécanisme général pour les couplages catalysés par le Palladium	24
Schéma 18: Couplage de Negishi avec les acétylures de zinc	24
Schéma 19: Couplage avec les acétylures de zinc appauvris en électrons	25
Schéma 20: Couplage dans des conditions douces	25
Schéma 21: Couplage de Suzuki-Miyaura	26
Schéma 22: Alcynes borées stables utilisables pour le couplage de Suzuki-Miyaura	26
Schéma 23: Couplage de Suzuki avec les chlorures aromatiques	27
Schéma 24: Couplage de Stille	27
Schéma 25: Formation de complexes bis-cyclopentadiényleacétylène	28
Schéma 26: Séquence couplage de Stille/ couplage de Hiyama	28
Schéma 27: Couplage de Hiyama dans la synthèse de la Lennoxamine	29
Schéma 28: Couplage de Hiyama dans l'eau	29
Schéma 29: Couplage avec les alcynylsilanes catalysé par le Cuivre	30
Schéma 30: Couplage de Kumada-Corriu chimiosélectif	31
Schéma 31: Couplage de Castro-Stephens	31
Schéma 32: Couplage de Sonogashira	32

Schéma 33: Quelques systèmes catalytiques utilisés pour la réaction de Sonogashira	34
Schéma 34: Couplage de Heck et Cassar	35
Schéma 35: Quelques systèmes catalytiques utilisés pour le couplage de Heck-Cassar	36
Schéma 36: Couplage de Heck-Cassar dans l'eau, à l'aide d'un ligand bis-pyridine	37
Schéma 37: Couplage de Heck-Cassar dans l'eau avec les chlorures et bromures aromatiques	37
Schéma 38: Couplage de Heck-Cassar avec le DABCO	38
Schéma 39: Couplage de Heck-Cassar dans l'eau, sans ligand	38
Schéma 40: Premier exemple d'arylation d'alcyne catalysé par le cuivre	39
Schéma 41: Alcynylation catalysée par le cuivre : utilisation de ligands azotés	40
Schéma 42: Couplage de Sonogashira catalysé par le Nickel	40
Schéma 43: Alcynylation catalysée par le Fer	41
Schéma 44: Couplage de Sonogashira catalysé par le Fer	41
Schéma 45: Alcynylation catalysée par des sels d'argent	42
Schéma 46: Alcynylation par photoactivation	42
Schéma 47: Synthèse de dérivés acétyléniques électrophiles à partir de l'acétylure de lithium	43
Schéma 48: Synthèse des bromoalcynes à partir des <i>gem</i> -dibromooléfines	44
Schéma 49: Formation des iodoalcynes à partir de bromures activés	44
Schéma 50: Halogénéation des alcynes terminaux catalysé par l'argent	44
Schéma 51: Couplage entre les thioalcynes et les acides boroniques	45
Schéma 52: Couplage entre les thioalcynes et les organozinciques	46
Schéma 53: Premier exemple d'utilisation d'un haloalcyne dans une réaction d'arylation	46
Schéma 54: Couplage d'acides boroniques avec le haloalcynes catalysé par le palladium	46
Schéma 55: Couplage de Suzuki-Miyaura avec les haloalcynes à température ambiante	47
Schéma 56: Couplage de Kumada-Corriu avec les chloroalcynes catalysé par le cuivre	47
Schéma 57: Couplage avec les organocuprates catalysé par le Fer	48
Schéma 58: Schéma réactionnel supposé pour la réaction avec les <i>gem</i> -dibromooléfines	48
Schéma 59: Réaction du bromure de <i>p</i> -anisylzinc avec le β,β -dibromostyrène	49
Schéma 60: Réaction du bromure de <i>p</i> -anisylzinc avec le 1-bromo-2-phénylacétylène	49
Schéma 61: Couplage entre les arylzinciques et les 1-bromo-2-arylacétylènes	51
Schéma 62: Couplage entre les arylzinciques et le 1-Bromo-2-phénylacétylène	52
Schéma 63: Couplage avec le 1-bromooctyne en présence de PPh_3	54

Schéma 64: Couplage entre le bromure de phénylzinc et le 1-Bromooctyne en présence de 1,10-Phenanthroline	55
Schéma 65: Couplage avec les 1-bromo-2-alkylacétylènes, conditions optimisées	55
Schéma 66: Couplage avec le 1-Chlorooctyne	58
Schéma 67: Couplage avec les 1-bromo-2-aryl-acétylènes catalysé par $\text{CoBr}_2(\text{phen})$	59
Schéma 68: Réaction des arylzinciques appauvris en électrons avec les haloalcynes	60
Schéma 69: Rôle du cobalt dans la formation du diphenylacétylène	61
Schéma 70: Mécanisme plausible pour la réaction des Arylzinciques avec les bromoalcynes (L= 1,10-Phenanthroline)	62
Schéma 71: Mécanisme plausible pour le couplage des arylzinciques avec les bromoalcynes (L= PPh_3)	63
Schéma 72: Couplage croisé avec les bromures d'alkylzinc	64
Schéma 73: Couplage avec les alkylzinciques, conditions optimisées	66
Schéma 74: Styrènes et stilbènes	68
Schéma 75: Principe de la carbométallation des alcynes pour l'obtention d'alcynes tri- ou tétrasubstitués	69
Schéma 76: Carbolithiation catalysée par le fer	70
Schéma 77: Carbomagnésiation des alcynols	71
Schéma 78: Carbomagnésiation des alcools propargyliques catalysée par le cuivre	71
Schéma 79: Allylmagnésiation des éthers homoallyliques catalysée par le manganèse	72
Schéma 80: Inversion de la régiosélectivité en conditions de catalyse au Fer	73
Schéma 81: Arylmagnésiation des phénylacétylènes catalysée par le fer	73
Schéma 82: Arylmagnésiation catalysée par le chrome	73
Schéma 83: Carbocupration en présence de trialkylboranes	74
Schéma 84: Premier exemple de carbocupration d'alcynoates	75
Schéma 85: Carbocupration intramoléculaire utilisant les cuprolithiens	75
Schéma 86: Synthèse d'oléfines tétrasubstituées à partir d'acétals propargyliques	76
Schéma 87: Carbocupration des alcynes portant un groupement CF_3 avec les cyanocuprates	76
Schéma 88: Carbocupration avec les cupromagnésiens	77
Schéma 89: Carbocupration des alcynes portant un groupement fluoré avec les cupromagnésiens	77
Schéma 90: Carbocupration avec un homoénolate de cuivre	78
Schéma 91: Carbocupration avec des organocuprates de zinc fonctionnalisés	79
Schéma 92: 1,1-Carboboration des alcynes internes	79

Schéma 93: Cyanoboration intramoléculaire	80
Schéma 94: : Alcynylboration catalysée par le nickel	80
Schéma 95: Allylstannylation des alcynes catalysée par le nickel	81
Schéma 96: Carbostannylation par cocatalyse or et palladium	81
Schéma 97: Allylstannylation radicalaire	81
Schéma 98: Régiosélectivité de la phénylalumination d'alcynes dyssymétriques	82
Schéma 99: Methylalumination en présence de métaux du groupe IV	83
Schéma 100: Carbozirconation des alcynes internes	83
Schéma 101: Carbozirconation via formation d'un complexe alcyne-zirconocène	84
Schéma 102: Alkylzincation du 5-Decyne utilisant Cp_2ZrI_2	84
Schéma 103: Carbozincation des dérivés de phénylacétylènes catalysée par le nickel	85
Schéma 104: Synthèse à grande échelle du (Z)-1-Bromo-2-éthylstilbène (Bristol-Myers-Squibb)	85
Schéma 105: Arylzincation des alcynes catalysée par le cobalt	86
Schéma 106: Benzylzincation des alcynes internes catalysée par le cobalt	86
Schéma 107: Schéma de principe pour la synthèse de vinylzinciques par arylzincation des alcynes	87
Schéma 108: Voies réactionnelles possible menant aux sous-produits observés	88
Schéma 109: Arylzincation "one-pot" du 5-Decyne	89
Schéma 110: Arylzincation du 5-Decyne: filtration de l'arylzincique	90
Schéma 111: Arylzincation du 5-Décyne, optimisation des conditions réactionnelles	91
Schéma 112: Arylzincation des alcynes internes, conditions optimisées	92
Schéma 113: Arylzincation des dérivés de phénylacétylène	95
Schéma 114: Iodation du produit de carbométallation	97
Schéma 115: Bromation du produit de carbométallation	97
Schéma 116: Séquence Arylzincation-couplage de Negishi	98
Schéma 117: Structure RX du produit de la séquence Arylzincation-Couplage de Negishi (ellipsoïdes à 50% de probabilité)	98
Schéma 118: Séquence couplage-arylzincation-chloration	99
Schéma 119: Tentatives infructueuses de fonctionnalisation du vinylzinciques	100
Schéma 120: Arylzinciques et alcynes ne donnant pas de résultats	100
Schéma 121: Perte de la stéréosélectivité en présence d'un OMe en position propargylique	101
Schéma 122: Cas du 1-Acétoxy-4-Phényl-But-3-yne	101

Schéma 123: Mécanisme proposé pour l'arylzincation des alcynes internes (L=2,2'-bipyridine)	103
Schéma 124: Arylzincation des ynamides	103
Schéma 125: Carbocupration des yne-carbamates	104
Schéma 126: Carbomagnésation catalysée par le cuivre	105
Schéma 127: Carbozincation des yne-carbamates cycliques catalysée par le rhodium	105
Schéma 128: Arylzincation des Tosylynamides	106
Schéma 129: Arylzincation des yne-tosylamides, conditions optimisées	106
Schéma 130: Arylzincation des yne-carbamates	107
Schéma 131: Réaction avec un carbamate cyclique et le <i>t</i> -Butylcarbamate	107
Schéma 132: Mécanisme plausible pour l'arylzincation des ynamides	108
Schéma 133: Schéma de principe pour la synthèse de SERM	109